QUIXIL®

Quixil®

Solutions pour colle intralésionnelle

Le progrès, tout simplement

Dossier à l'Usage des Pharmaciens Hospitaliers

QUI/DPH/0711/3.1





SOMMAIRE

I. INTRODUCTION

Quixil® est une colle de fibrine dotée de propriétés d'hémostase. Cette colle de fibrine, exempte de composant d'origine animale, comporte dans sa composition tous les facteurs qui interviennent dans le processus d'hémostase. Quixil® est un médicament dérivé du sang, composé de protéines coagulables d'origine humaine (Biological Active Component, BAC) et de thrombine humaine additionnée de chlorure de calcium. Après décongélation, le mélange extemporané des deux composants est réalisé à l'aide d'un dispositif spécifique et aboutit à la formation d'un réseau de fibrine insoluble. L'ajout d'un inhibiteur non spécifique de la fibrinolyse, l'acide tranéxamique, dans la solution contenant le BAC permet de retarder la dégradation naturelle du caillot de fibrine de Quixil®.

Quixil® reproduit physiologiquement la phase finale de la coagulation : la fibrinoformation. Le fibrinogène, sous l'action de la thrombine en présence d'ions calcium, se polymérise en un réseau de fibrine insoluble. Le réseau de fibrine ainsi formé est fortement réticulé, ce qui garantit un bon maintient de la colle aux tissus. Par ailleurs, la composition de Quixil® riche en protéines plasmatiques (notamment en fibronectine) favorise la cicatrisation des tissus.

Quixil® agit indépendamment du mécanisme physiologique de coagulation. Par conséquent, la colle de fibrine permet d'obtenir une hémostase locale chez des patients souffrant de troubles de la coagulation ou recevant un traitement anticoagulant. Le caillot de fibrine se résorbe au cours du processus cicatriciel normal, en quelques jours ou semaines suivant la quantité appliquée.

La colle de fibrine, développée par OMRIX biopharmaceutical Ltd en Israël, est un médicament au titre de la directive 65/65/CEE et suivantes. L'Autorisation de mise sur le marché (AMM) a été délivrée le 11 février 2004. Quixil® ne doit pas être utilisé en dehors d'une prescription médicale.

II. PRESENTATION GENERALE DE QUIXIL® [1]

II.1. INDICATIONS

Quixil® est indiqué comme traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes. L'efficacité a été démontrée en chirurgie hépatique et en chirurgie orthopédique.

II.2. POSOLOGIE

L'utilisation de Quixil® est réservée aux chirurgiens expérimentés.

La quantité de Quixil® à appliquer et la fréquence d'application doivent toujours être adaptées au besoin clinique sous-jacent du patient. Cette quantité dépend de divers facteurs dont notamment le type

d'intervention chirurgicale, l'étendue de la surface à traiter, le mode d'application et le nombre d'applications.

L'application du produit doit être individualisée pour chaque patient par le chirurgien. Lors des essais cliniques, les doses administrées sont habituellement comprises entre 5 et 10 mL du produit reconstitué. Pour certaines indications (par ex. les traumatismes hépatiques ou le traitement de larges surfaces brûlées) des quantités plus importantes peuvent être requises.

La quantité initiale de produit à appliquer sur un site anatomique choisi ou sur une surface cible doit être suffisante pour couvrir entièrement le site d'application. L'application peut être répétée si nécessaire.

Quixil® doit être appliqué goutte à goutte ou vaporisé sur les tissus par petites quantités (0,1 – 0,2 mL) afin de favoriser la formation d'une couche fine homogène.

La dose maximale recommandée est de 20 mL du produit reconstitué chez les adultes, 10 mL chez les enfants et 5 mL chez les nourrissons (jusqu'à 30 mois).

En chirurgie orthopédique, il n'y a pas suffisamment de données pour recommander l'usage de Quixil® chez des patients de moins de 18 ans.

II.3. CONTRE-INDICATIONS

La solution pour colle Quixil® ne doit pas être utilisée :

- En intravasculaire.
- En cas d'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.
- En neurochirurgie ou pour une intervention chirurgicale au cours de laquelle un contact avec le liquide céphalo-rachidien ou la dure-mère peut se produire (par ex. otologie, rhinologie, ophtalmologie et chirurgie vertébrale), par risque de toxicité cérébrale neurologique de l'acide tranexamique (tels que œdème et convulsion).

II.4. MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI

- Pour application épilésionelle uniquement. Ne pas utiliser en intravasculaire.
- Des données adéquates ne sont pas disponibles pour recommander l'utilisation de ce produit, dans les cas de collage de tissus, d'application par endoscopie pour le traitement de saignements ou d'anastomoses gastro-intestinales.
- Des complications thromboemboliques mettant le pronostic vital en jeu peuvent se produire si le produit est involontairement utilisé en intravasculaire.
- Avant d'administrer Quixil®, s'assurer que les parties du corps hors de la zone d'application sont suffisamment protégées (couvertes) afin d'éviter toute adhésion de tissus hors de la zone souhaitée.
- Comme pour tout produit d'origine protéique, des réactions allergiques d'hypersensibilité sont possibles. Les signes de réaction d'hypersensibilité comprennent urticaire, urticaire généralisée,

oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie. Si ces symptômes apparaissent, l'administration doit être interrompue immédiatement.

- En cas de choc, les traitements médicaux habituels seront appliqués.
- Les mesures habituelles visant à prévenir les infections résultant de l'utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou plasma humain comportent la sélection des donneurs, le dépistage de marqueurs spécifiques d'infections dans les dons individuels et les pools de plasma et l'inclusion d'étapes de fabrication efficaces pour l'inactivation/élimination des virus. Cependant, lors d'administrations de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclu. Ceci s'applique aussi à des virus inconnus ou nouvellement apparus ou d'autres agents pathogènes. Les mesures prises sont considérées efficaces pour les virus enveloppés tels que Virus de l'immunodéficience humaine (VIH), Virus de l'hépatite B et C (VHB et VHC).

  Les mesures prises ont une efficacité limitée vis-à-vis des virus non-enveloppés, comme le Virus de l'hépatite A (VHA) et le parvovirus B19. Une infection par parvovirus B19 peut être grave pour la femme enceinte (infection fœtale) et pour les individus présentant une immunodéficience ou une érythropoïèse augmentée (par exemple : anémie hémolytique).

  Il est fortement recommandé, chaque fois que Quixil® est utilisé chez un patient, de noter le nom et le numéro de lot du produit de façon à maintenir un lien entre le patient et le lot de produit utilisé.

II.5. INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

Aucune étude formelle d'interaction n'a été réalisée. De même que les produits comparables ou les solutions de thrombine, la colle peut être dénaturée par l'exposition à des solutions contenant de l'alcool, de l'iode ou des métaux lourds (par exemple : solutions antiseptiques). Ces substances doivent être éliminées au maximum avant d'appliquer la colle.

II.6. GROSSESSE ET ALLAITEMENT

La sécurité d'utilisation des colles chirurgicales et des produits hémostatiques au cours de la grossesse ou de l'allaitement n'a pas été établie par des essais cliniques contrôlés. Les études expérimentales sur l'animal sont insuffisantes pour évaluer leur sécurité en ce qui concerne la reproduction, le développement de l'embryon ou du fœtus, le déroulement de la grossesse et le développement péri- et post-natal. Dès lors, Quixil® ne sera administré aux femmes enceintes ou qui allaitent qu'en cas d'absolue nécessité.

II.7. EVENEMENTS INDESIRABLES LIES A QUIXIL®

Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (telles que angiœdème, sensation de brûlure et picotements sur le site d'application, bronchospasme, frissons, bouffées de chaleur, urticaire généralisée,

céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements, respiration sifflante) peuvent apparaître dans de rares cas chez des patients traités avec des colles chirurgicales ou des produits hémostatiques. Dans des cas isolés, ces réactions ont évolué vers une anaphylaxie sévère. De telles réactions peuvent être observées en particulier si la préparation est appliquée de manière répétée ou administrée chez des patients connus pour leur hypersensibilité aux constituants du produit.

Des anticorps contre les composants des colles chirurgicales/hémostatiques peuvent apparaître en de rares occasions.

Des complications thromboemboliques et coagulation intra-vasculaire disséminée peuvent se présenter si la préparation est utilisée involontairement en intravasculaire. Il existe aussi un risque de réaction anaphylactique.

Pour la sécurité en matière d'agents transmissibles.

II.8. SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

II.9. PRESENTATION

Quixil est un médicament de liste I, de réserve hospitalière. En France, 2 conditionnements sont disponibles : kit de 2mL (2 flacons de 2mL soit une solution totale disponible de 4 mL, et dispositif d'application 1/2mL) et kit de 5mL (2 flacons de 5mL soit une solution totale disponible de 10 mL, dispositif d'application 5mL) (cf. tableau I).

Tableau I: Conditionnements disponibles en France.

Code Produit	Contenu	CIP
QOHO2MNG	Quixil® solution pour colle. Kit de 1/2mL, substances actives (2x2mL) et applicateur.	565 092 -6
QOHO5MNG	Quixil® solution pour colle. Kit de 5mL, substances actives (2x5mL) et applicateur.	565 094-9

III. QUIXIL® : MEDICAMENT DERIVE DU SANG [2]

III.1. COMPOSITION

Quixil® est une colle de fibrine dérivée du plasma et comprenant deux solutions distinctes. Ces deux solutions permettent de reproduire la phase finale de la cascade de la coagulation. La combinaison de ces deux solutions, lors de leur mélange, forme rapidement de la fibrine qui réticule directement avec le collagène des tissus exposés, ancrant fermement le caillot à la plaie. Aucun produit d'origine animale n'est présent dans les solutions 1 et 2.

✓ **Solution 1 : Biological Active Component (BAC) et Acide tranéxamique**

Le Biological Active Component (BAC) est une solution concentrée de protéines plasmatiques coagulables contenant du fibrinogène, de la fibronectine et de l'albumine. Par ailleurs, elle contient des traces de facteur XIII, Facteur de Willebrand, de plasminogène, de transferrine et d'immonoglobuline G (cf. tableau II). Aucun produit d'origine animale n'est présent dans la solution 1.

La coagulation comporte une cascade de réactions enzymatiques impliquant différents facteurs de la coagulation. L'étape finale est la transformation du fibrinogène en monomères de fibrine puis en filaments de fibrine. Ce réseau de fibrine est stabilisé par le facteur XIII activé. La fibronectine participe à la fixation du caillot de fibrine à la plaie.

Par ailleurs, l'acide tranéxamique a pour fonction d'inhiber la dégradation protéolytique de la fibrine. Cet inhibiteur de fibrinolyse, 100% synthétique, permet de stabiliser cette solution BAC puisqu'il inhibe les traces de plasminogène présentes dans cette solution. Sans inhibiteur de plasminogène, les protéines pourraient être détruites avant même l'application de la colle.

Tableau II : Composition de la solution 1 (BAC et acide tranéxamique)

Solution 1	Par mL	Par kit de 2 mL	Par kit de 5 mL
Principes actifs			
- Concentré de protéines coagulables	60-80 mg	120-160 mg	300-400 mg
dont fibrinogène et fibronectine	40-60 mg	80-120 mg	200-300 mg
- Acide tranéxamique	85-105 mg	170-210 mg	425-525 mg
Adjuvant (stabilisant)			
- Chlorhydrate d'arginine			
Excipients			
- Glycine			
- Chlorure de sodium			
- Citrate de sodium			
- Chlorure de calcium			
- Eau ppi (pour préparation injectable)			

✓ **Solution 2 : thrombine et chlorure de calcium ($CaCl_2$)**

Cette solution contient un concentré de thrombine (1000 UI/mL) permettant d'obtenir rapidement l'hémostase des tissus et un réseau de fibrine dense (cf. tableau III). La thrombine est une glycoprotéine formée de deux chaînes polypeptidiques réunies par un pont disulfure. La thrombine favorise la coagulation :

- en transformant le fibrinogène en fibrinopeptides et fibrine
- en activant le facteur XIII en facteur XIIIa qui stabilise la fibrine
- en activant les facteurs V et VIII en facteur Va et VIIIa, notamment au niveau des plaquettes.

Par ailleurs, du Chlorure de Calcium est incorporé à la solution de thrombine humaine purifiée. Le calcium ionisé, Ca^{2+}, est en effet nécessaire à l'activation de facteurs de la coagulation. Aucun produit d'origine animale n'est présent dans la solution 2.

Tableau III : Composition de la solution 2 (thrombine et chlorure de calcium)

Solution 2	**Par mL**	**Par kit de 2 mL**	**Par kit de 5 mL**
Principes actifs			
- Thrombine humaine	800-1200 UI	1600-2400 UI	4000-6000 UI
- Chlorure de calcium ($CaCl_2$)	5,6-6,2 mg	11,2-12,4 mg	28-31 mg
Adjuvants (stabilisants)			
- Albumine humaine			
- Mannitol			
Excipients			
- Acétate de Sodium			
- Eau ppi (pour préparation injectable)			

✓ **Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments et doit toujours être appliqué avec le dispositif d'application décrit dans son autorisation de mise sur le marché.

III.2. MODE D'ACTION

✓ **Physiologie de l'hémostase [3]**

L'hémostase comprend classiquement plusieurs étapes qui sont en fait étroitement imbriquées :

- l'hémostase primaire,
- la coagulation plasmatique aboutissant à la formation d'un caillot de fibrine insoluble,
- la fibrinolyse permettant la dissolution du caillot de fibrine lorsque la plaie est cicatrisée.

La coagulation intervient pour consolider le clou plaquettaire obtenu à la fin de l'hémostase primaire, ce dernier étant insuffisant pour assurer une hémostase complète.

On distingue classiquement deux voies de formation pour la thrombine : la voie endogène ou intrinsèque et la voie exogène ou extrinsèque, toutes deux aboutissant à l'activation du facteur X. Le facteur Xa, en présence de facteur Va, permet de former la thrombine (cf. figure 1). C'est la thrombine qui transforme le fibrinogène en fibrine, qui se polymérise ensuite.

La dernière étape de la coagulation fait intervenir le facteur XIIIa. Ce facteur stabilise le caillot de fibrine en rendant insoluble le polymère de fibrine. L'activation du facteur XIII est accélérée par la thrombine, ainsi que par la fibrine.

La formation d'un caillot de qualité permet de stopper l'hémorragie et la cicatrisation de la plaie vasculaire. Cette cicatrisation terminée, le caillot, devenu inutile, est dissout par un mécanisme de fibrinolyse, faisant intervenir d'autres facteurs. Le plasminogène présent entre les mailles du caillot, est transformé en plasmine. Cette plasmine formée "découpe" le caillot de fibrine en fragments qui seront ensuite éliminés dans la circulation. Ces fragments sont les produits de dégradation de la fibrine (ou PDF). En cas de lyse localisée d'un caillot, seuls les produits de dégradation de la fibrine sont retrouvés dans le sérum du malade.

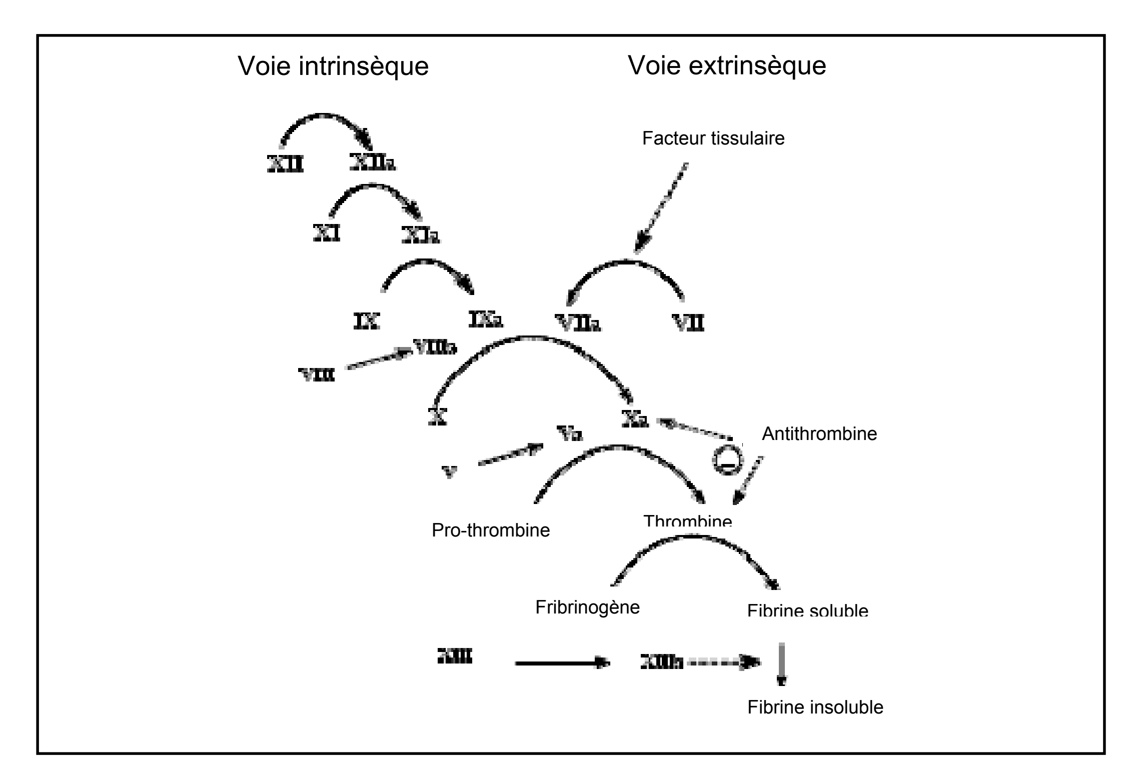


Figure 1 : Cascade de la coagulation

✓ **Propriétés pharmacodynamiques de QUIXIL® [3]**

La colle de fibrine reproduit la phase finale de la coagulation à savoir la transformation de fibrinogène en filaments de fibrine, sous l'action de la thrombine (cf. figure 2 à 4).

Dans un premier temps, la thrombine permet de cliver les fibrinopeptides du fibrinogène, ce qui permet de libérer les sites de polymérisation du fibrinogène.

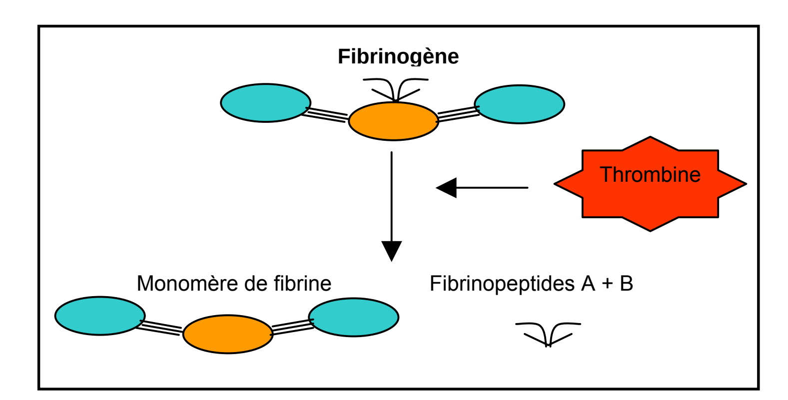


Figure 2 : Clivage fibrinigène.

Les monomères de fibrine se polymérisent ensuite en réseau de fibrine instable par liaison hydrogène

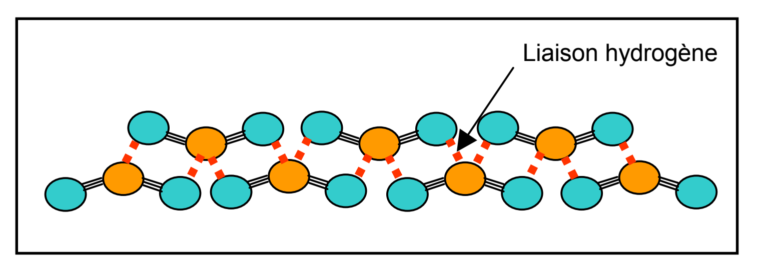


Figure 3 : Polymère de fibrine.

Le facteur XIII activé (FXIIIa) stabilise ce polymère en créant des liaison covalentes et participe ainsi à la formation du caillot de fibrine insoluble. La transformation du fibrinogène et la stabilisation de la fibrine nécessitent des ions de calcium.

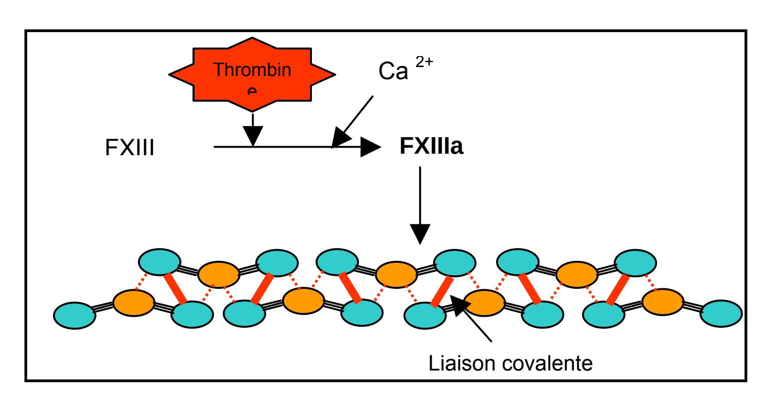


Figure 4 : formation du caillot de fibrine insoluble.

La formation d'un caillot de qualité permet de stopper l'hémorragie et favorise la cicatrisation de la plaie vasculaire. La dégradation protéolytique de la fibrine est inhibée par l'acide tranéxamique
(cf. figure 5).

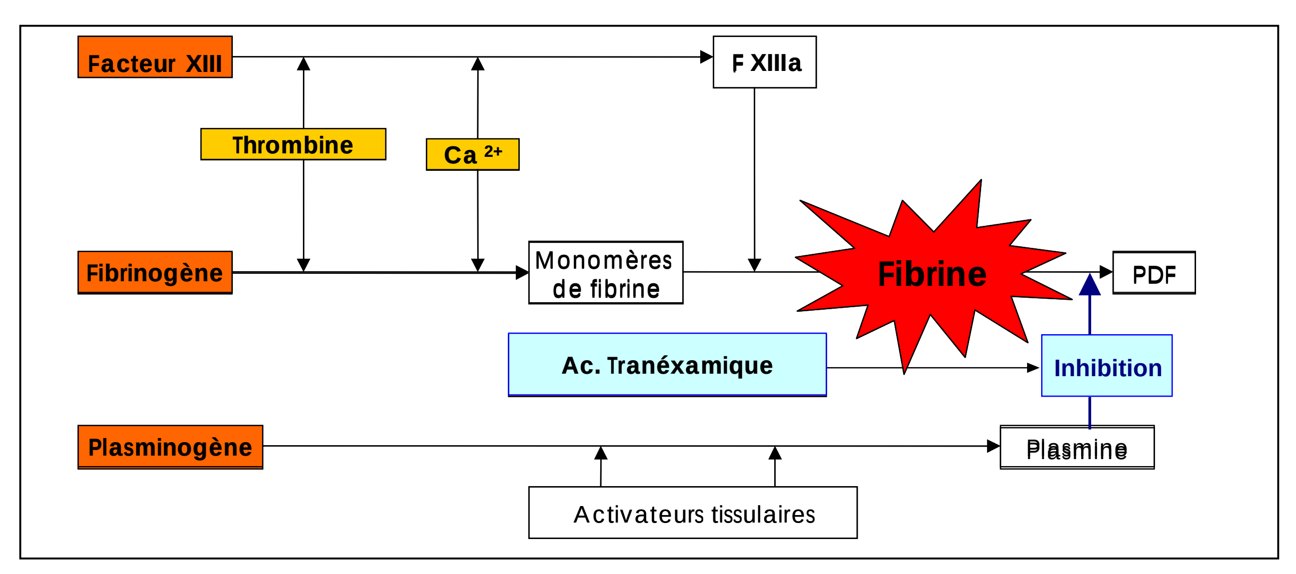


Figure 5 : Schéma récapitulatif de la fibrinoformation.

L'acide tranéxamique, de par ses propriétés antifibrinolytiques, ralentit le processus de dégradation protéolytique de la fibrine dans les jours suivant l'intervention. L'acide tranéxamique inhibe le plasminogène tissulaire après l'application de la colle de fibrine afin d'éviter la lyse prématurée du caillot, avant même le processus de cicatrisation. Le réseau de fibrine est ainsi résorbé progressivement jusqu'à disparition complète.

✓ **Propriétés pharmacocinétiques de QUIXIL® [1]**

Quixil® est destiné à un usage épilésionnel uniquement. L'administration intravasculaire est contre-indiquée. En conséquence, aucune étude pharmacocinétique par voie intravasculaire n'a été réalisée chez l'homme.

Des études ont été effectuées chez le lapin afin d'évaluer l'absorption et l'élimination de la thrombine et de l'acide tranexamique par application sur section de foie après hépatectomie partielle [4]. L'utilisation de thrombine marquée à l'iode (I^{125}) a démontré une lente absorption de peptides biologiquement inactifs provenant de la dégradation de la thrombine, avec une concentration maximale plasmatique (C_{max}) apparaissant après 6-8 heures, et ne représentant que 1 à 2% de la dose appliquée. Une étude similaire avec de l'acide 3H-tranexamique a démontré que ce stabilisant était très rapidement absorbé ; la concentration maximale plasmatique se situant dans la plupart des cas entre 0,2 et 2 heures. L'élimination dans le plasma était totale 10 heures après application.

Le niveau plasmatique d'acide tranexamique résultant de l'absorption de Quixil® peut provoquer un effet antifibrinolytique systémique. Cependant, l'acide tranexamique est rapidement excrété.

Les colles chirurgicales et les produits hémostatiques sont éliminés de la même manière que la fibrine endogène par les phénomènes physiologiques de fibrinolyse et de phagocytose.

III.3. CARACTERISTIQUES DE QUIXIL®

✓ **La composition** [2]

Quixil® ne comporte aucun composant d'origine animale, ce qui limite le risque de réaction immune aux protéines d'origine animale.

Quixil® présente un taux de protéines coagulables compris entre 60 et 80 mg/mL constituées principalement par du fibrinogène et de la fibronectine.

La concentration de thrombine à 1000 UI/mL permet une coagulation rapide.

✓ **Le caillot de fibrine** [5]

La transparence du caillot formé permet de contrôler visuellement la surface traitée après application.

Quixil® conduit à la formation d'un caillot de haute qualité dont les propriétés permettent d'obtenir un caillot qui ne se décolle pas pendant la manipulation du foie, ni même lors de la reperfusion sanguine du foie, assurant ainsi une hémostase de qualité et réduisant les complications post-chirurgicales de type perte de sang ou de bile.

IV. FABRICATION [6]

Le procédé de fabrication de Quixil® est soumis à de nombreux contrôles de sécurité depuis le don de plasma jusqu'au produit final.

IV.1. PROCEDE DE FABRICATION

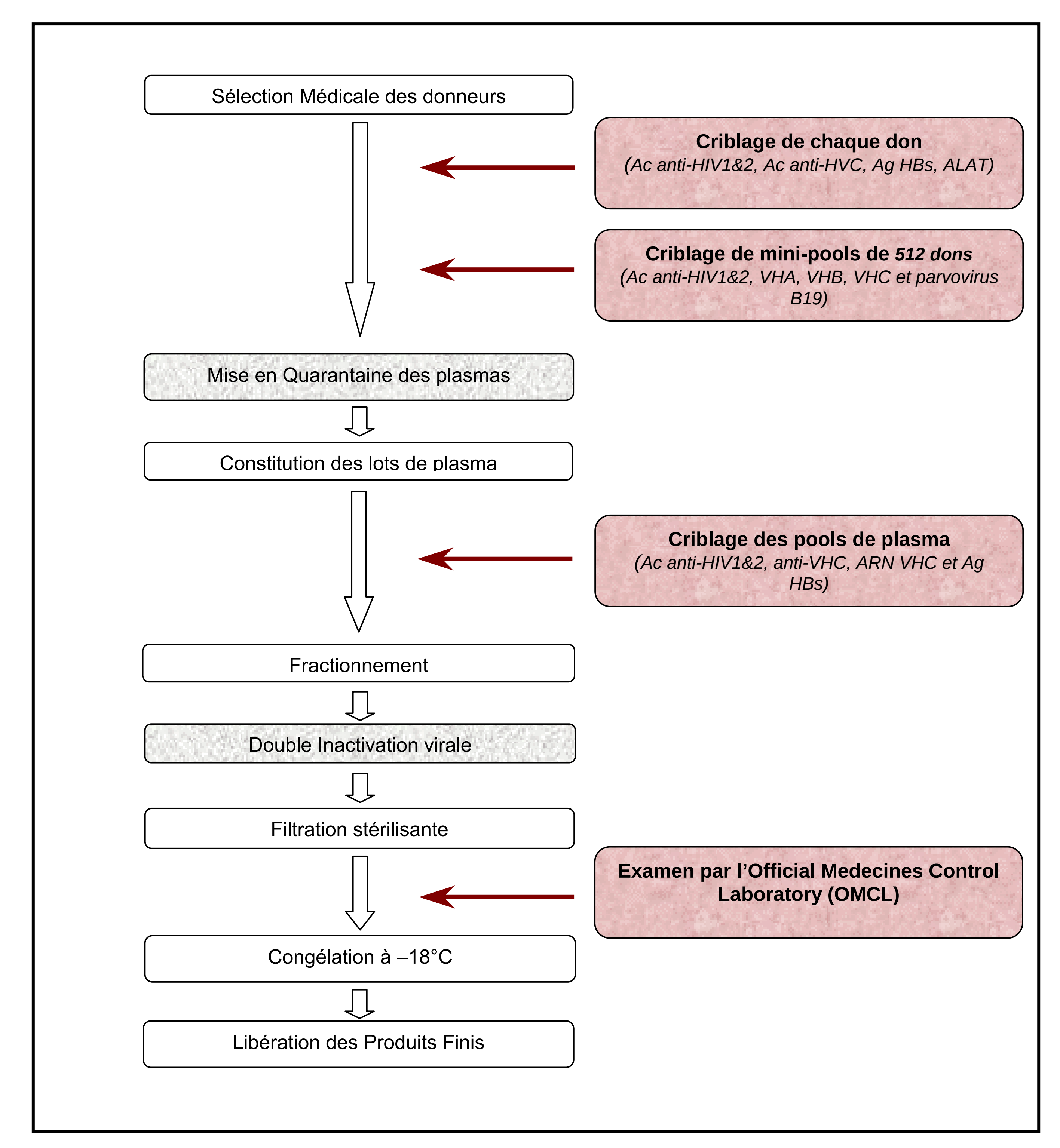


Figure 6 : Schéma récapitulatif du procédé d'obtention de Quixil®

IV.2. PROCEDE D'OBTENTION

Le BAC et la thrombine, les deux principaux constituants biologiques de Quixil®, sont préparées à partir de pools de plasma humain américains obtenus auprès de centres de collecte de plasma adhérents au programme de qualité "US Quality Plasma Program" de l'association "American Blood Resource". Chaque lot de BAC et de thrombine est issu de 1800 dons de plasma humain différents.

Chacun des deux constituants biologiques de Quixil® est transformé séparément à partir du pool de plasmas. Le pool de plasmas est ensuite cryoprécipité : le BAC est fabriqué à partir du cryoprécipité et la solution de thrombine à partir du cryosurnageant (cf. figure 7). Le centre de fractionnement est situé à Tel Hashomer en Israël.

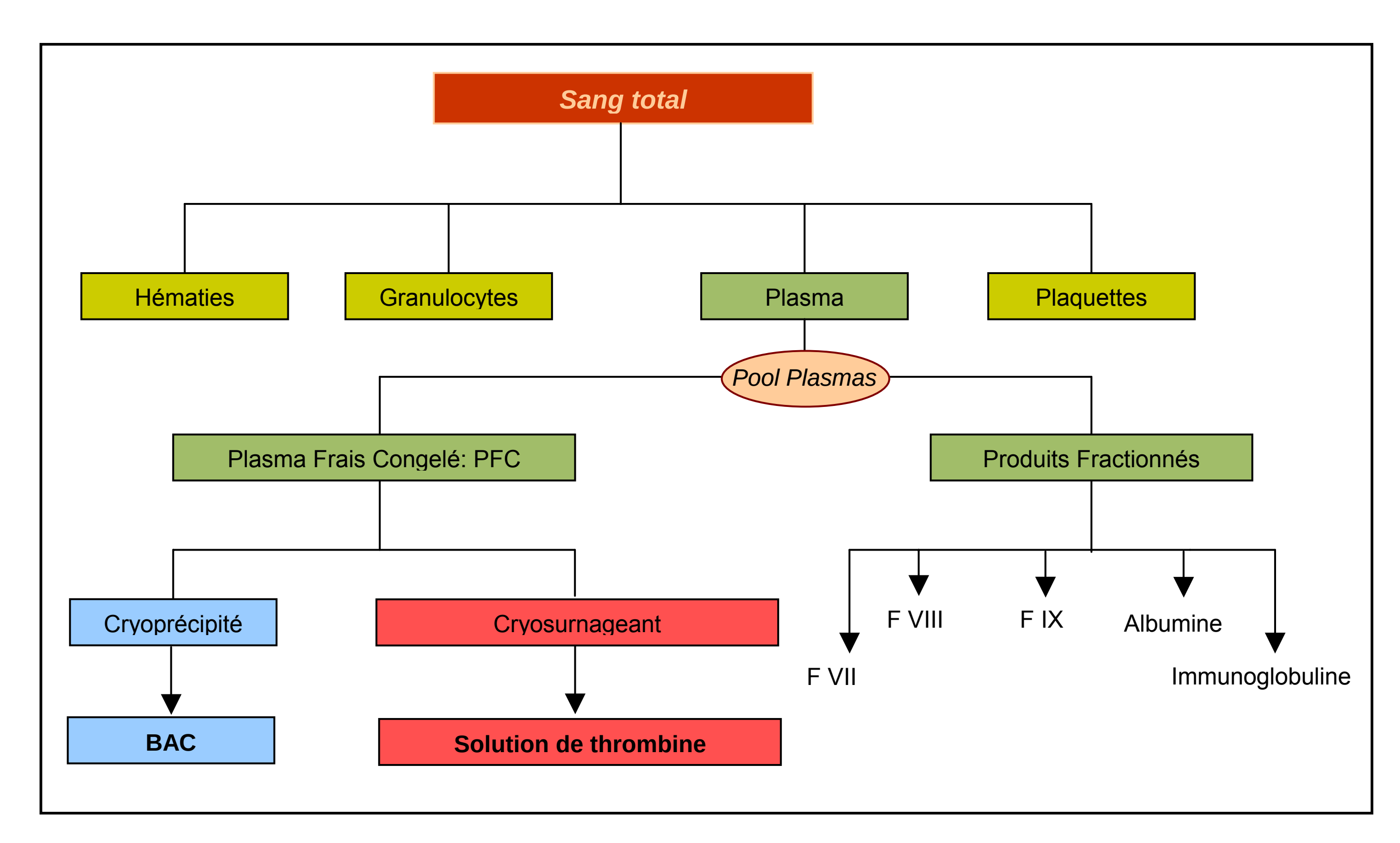


Figure 7 : Procédé de transformation.

✓ **Obtention du BAC (Biological Active Component)**

Le cryoprécipité est solubilisé dans un tampon de glycine citraté et traité avec un gel d'hydroxyde d'aluminium afin d'absorber et de précipiter les facteurs de coagulation vitamines K dépendant (Facteur II, VII, IX et X) éliminés par la suite par centrifugation et par filtration. Le processus de fabrication du BAC permet d'obtenir un concentré de protéines humaines ayant subit une purification minimale et contenant de ce fait une variété de protéines retrouvées dans le plasma humain. Cette caractéristique permet de différencier Quixil® des autres agents de scellement conventionnels contenant du fibrinigène purifié (avec ou sans facteur XIII).

✓ **Obtention du concentré de thrombine**

Le cryosurnageant est passé au travers d'une colonne anionique qui retient la prothrombine. La thrombine est formée par l'addition du chlorure de calcium à la résine anionique. La thrombine obtenue peut alors être éluée avec du chlorure de calcium. Après les deux étapes d'inactivation virale, ce concentré de thrombine est additionnée de chlorure de calcium et la concentration d'albumine peut être ajustée au besoin.

IV.3. DONNEES DE SECURITE VIRALE

Quixil® est soumis à la législation sur les médicaments dérivés du sang. Le risque de transmission virale a été evalué selon les recommandations CEE en vigueur[7-8].

✓ **Sélection médicale des donneurs**

Conformément à la législation en vigueur aux Etats-Unis, afin de limiter au maximum le risque de transmission infectieuse, les donneurs sont soumis à un entretien médical destiné à évaluer le risque éventuel de contact avec un virus ou une bactérie. Des examens sont réalisés tous les 4 mois afin de déceler la présence éventuelle de traces de syphilis.

Chaque don de sang est ensuite contrôlé par un dépistage systématique des virus VIH, VHC et VHB, à la recherche :

-de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (Ag HBs),

-des anticorps dirigés contre le virus de l'immunodéficience humaine (Ac anti-VIH-1 et -2),

-de l'antigène p24 du virus l'immunodéficience humaine (Ag p24 VIH),

-des anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C (Ac anti-VHC).

Par ailleurs, le dosage de l'ALAT, mesurant le taux d'alanine aminotransférase, est réalisé sur les dons comme indicateur dans la recherche de virus à l'origine d'une atteinte hépatique, tels que les virus de l'hépatite. Tous les plasmas utilisés sont dit « sécurisés » puisque le premier don d'un nouveau donneur est mis en quarantaine jusqu'au second don. C'est après la validation des 2 dons que le donneur est confirmé apte. Tout plasma ayant un marqueur positif est immédiatement rejeté et détruit.

✓ **Contrôle des lots de plasma (cf. tableau IV)**

o **Test d'acide nucléique sur mini-pool de 512 dons**

Des mini-pools de 512 dons sont testés pour détecter la présence de marqueurs des virus de l'hépatite A et C, ainsi que le parvovirus-B19 par un test de détection (PCR) par amplification génique à l'acide nucléique. Si un pool obtient un résultat positif, le don est identifié et rejeté.

o **Criblage des pools de plasma de fabrication**

Avant fractionnement, des lots constitués de 1800 plasmas sont examinés au regard des anticorps anti-VIH 1&2, anti-VHA, anti-VHC et de l'antigène HBs. Par ailleurs, une analyse par PCR permet de détecter toute trace d'acide nucléique de l'hépatite C.

- **Examen par l'Official Medecines Control Laboratory (OMCL)**

Un échantillon de chaque pool de fabrication est également envoyé à l'OMCL en Belgique en vue d'une nouvelle recherche des marqueurs viraux.

Tableau IV : Traitement des plasmas.

Détection de :	**Test pratiqué sur :**		
	Unité individuelle	**Minipool (512 donations)**	**Pool de fabrication**
HBsAg	X		X
Anticorps anti-HIV-1 et -2	X		X
Antigène p24 VIH	X		
Anticorps anti VHC	X		X
Anticorps anti VHA			X
Acide nucléique VHC		X	X
Acide nucléique VHA		X	
Acide nucléique B19		X	
Dosage ALAT	X		

✓ **Inactivation virale des solutions**

Le procédé de production pour chacun des constituants a été conçu pour intégrer deux étapes distinctes d'inactivation/élimination virale, conformément aux exigences requises pour la sécurité virale des produits biologiques d'origine humaine (cf. Tableau V).

Tableau V : Inactivation virale des deux solutions.

	Solution BAC	**Solution de Thrombine**
Etape 1	Traitement solvant-détergent	Traitement solvant-détergent
Etape 2	Pasteurisation	Nanofiltration

- **Traitement solvant/détergent**

L'inactivation virale par solvant-détergent est utilisée séparément pour les 2 composants BAC et thrombine. Cette inactivation est obtenue par incubation des solutions protéiques dans un mélange contenant 1% de TnBP (tri-n-butyl- phosphate à 1%) et 1% de Triton X-100 dans des conditions précises de température et de durée d'incubation (cf. tableau VI). Ainsi, le BAC est plongé dans le mélange solvant/détergent 4 heures à 30°C alors que le concentré de thrombine est immergé dans ce mélange 6 heures à 26 °C. Cette méthode est très efficace sur les virus à enveloppe lipidique comme le VIH, le VHB et le VHC. Le solvant, le TnBP 1%, dissout l'enveloppe lipidique du virus. Le détergent, Triton X-100 à 1%, permet d'éliminer les particules virales en suspension.

Tableau VI : Traitement Solvant-détergent

Composant	Solvant	Détergent	Température	Durée
BAC	TnBP à 1%	Triton X-100 à 1%	30°C	4 heures
Thrombine	TnBP à 1%	Triton X-100 à 1%	26°C	6 heures

- **Pasteurisation**

La pasteurisation consiste en un traitement par chauffage du BAC pendant 10 h à 60°C en milieu liquide. Elle est réalisée en présence de stabilisant. La pasteurisation a fait la preuve de son efficacité dans l'inactivation de virus pathogènes majeurs (VIH, VHC, VHB). Elle contribue aussi à l'inactivation de certains virus non enveloppés tel que le VHA.

- **Nanofiltration**

La nanofiltration, préconisée dans la deuxième étape d'inactivation virale du concentré de thrombine, utilise un filtre de 28 nm en fibres creuses. Il s'agit d'une technique de filtration sur des nanofiltres qui permettent le passage des protéines jusqu'à une taille de 70kD, telles que la thrombine (32KD) et l'albumine humaine (65-69kD). Par contre, les virus sont retenus dans le filtre. Cette étape permet d'éliminer certains virus très résistants (virus enveloppés, certains virus non enveloppés) et le parvovirus-B19.

Notons que lors d'administration de médicaments préparés à partie de sang ou de plasma humain, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclu. Les mesures prises ont une efficacité limitée vis-à-vis des virus non enveloppés, comme le HAV et le parvovirus B19".

V. PRESENTATION DU DISPOSITIF D'APPLICATION ET DU REGULATEUR

V.1. DESCRIPTION DU DISPOSITIF D'APPLICATION

Quixil® se présente sous la forme d'un dispositif pré-assemblé, au montage facile et rapide (moins d'une minute), spécialement conçu pour appliquer le produit sur la surface à traiter. Les solutions 1 et 2, contenant respectivement le BAC et le concentré de thrombine, ont été reparties de manière aseptique dans chacun des flacons (verre de type I) munis d'un bouchon en caoutchouc (type I) protégé par un *fleep-off* en aluminium contenant chacun la même quantité de solution (2 mL ou 5 mL selon le kit soit une quantité totale de solution disponible de 4 ou 10mL).

Le dispositif de Quixil® est accompagné d'une tubulure de pulvérisation pour permettre la connexion avec le générateur. Ces dispositifs sont dépourvus de latex. Cette tubulure est munie d'un filtre stérilisant de 0,22 µm destiné à être connecté à une prise d'air (cf. figure 8). Les dispositifs d'application, à usage unique, sont stériles dans la mesure où l'emballage extérieur n'est ni ouvert, ni endommagé. Ce plateau scellé (conditionnement primaire stérile) est emballé dans une coque en polyéthylène/papier (conditionnement secondaire) et placé dans une boîte en carton.



Figure 8 : Présentation de Quixil®.

Le dispositif d'application marqué CE est un applicateur stérile (stérilisation à l'oxyde d'ethylène), à usage unique, muni de deux seringues et de deux cupules permettant de contenir les 2 flacons de solution. Ce dispositif est installé sur un plateau en PVC transparent scellé par un papier Tyvek pelable. Le dispositif d'application est présenté pré-assemblé (cf. figure 9).

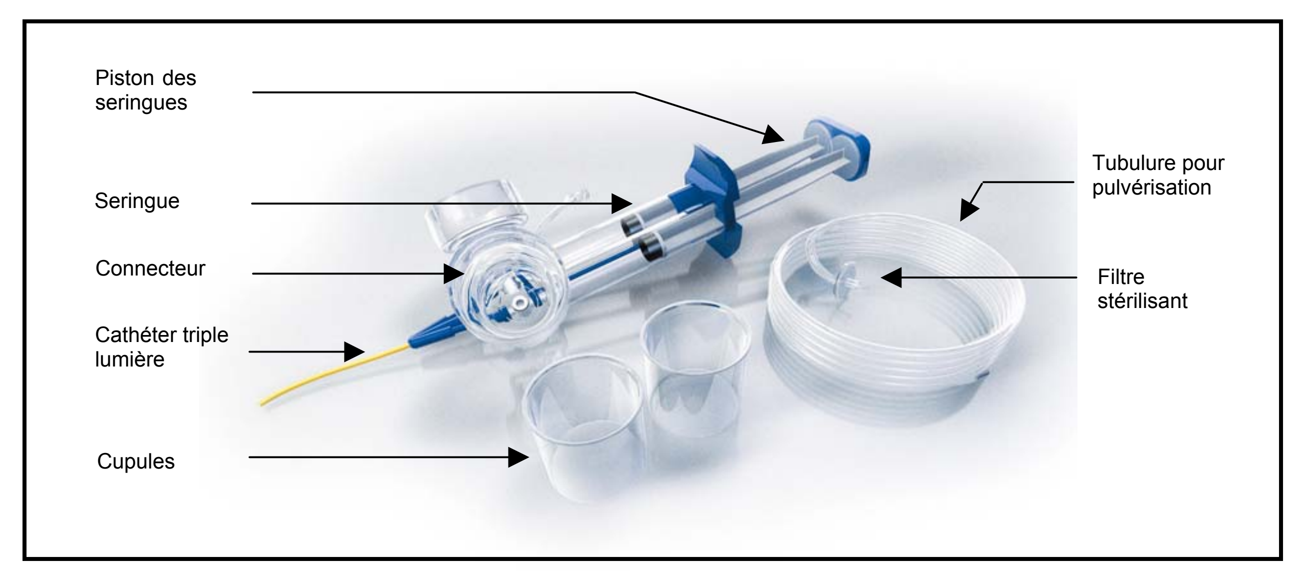


Figure 9 : Dispositif d'application.

L'embout de l'applicateur est un cathéter à triple lumière (cf. figure 10). Ainsi, chaque composant a sa propre lumière et le mélange des deux composants s'effectue uniquement en sortie de cathéter. Si un caillot venait à se former à la pointe du cathéter, ce dernier peut facilement être coupé d'un demi centimètre au moyen d'une paire de ciseaux stériles. La 3e lumière du cathéter est destinée au gaz pulvérisé. C'est donc le même applicateur qui est utilisé pour l'administration de Quixil® au goutte à goutte et par pulvérisation.

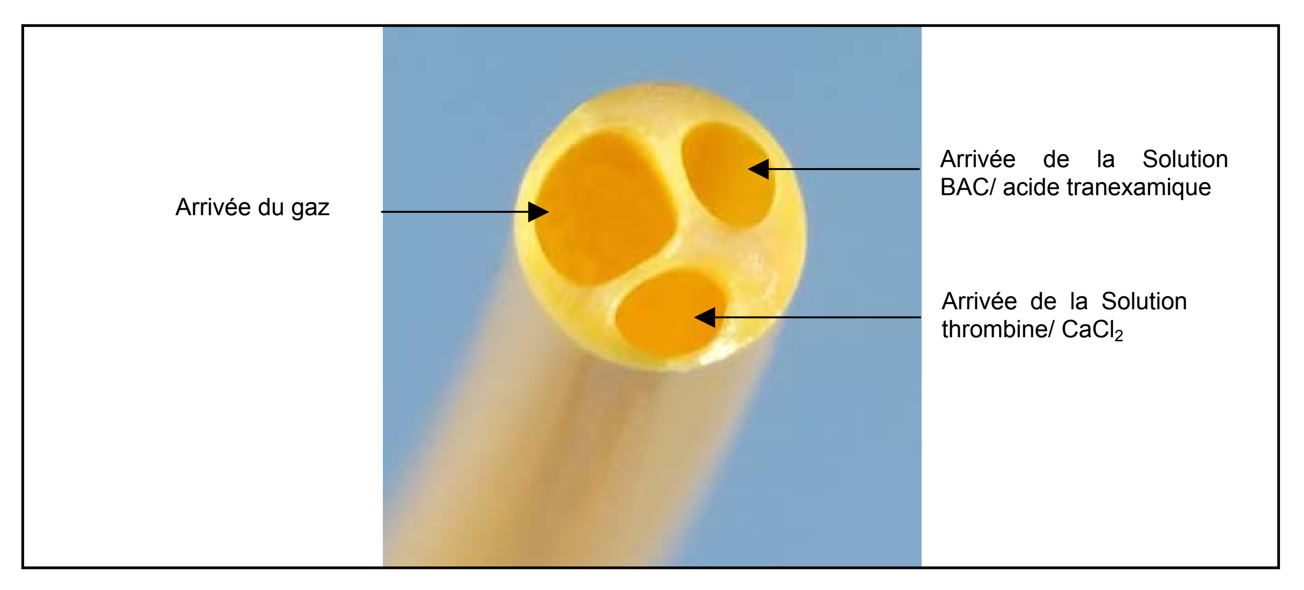


Figure 10 : cathéter triple lumière.

V.2. DESCRIPTION DU REGULATEUR DE PRESSION

Le régulateur de pression est un système pneumatique permettant la vaporisation de la colle de fibrine à l'aide du dispositif d'application (cf. figure 11). La pression de pulvérisation recommandée est de 2,0 à 2,5 bars. Quixil® peut être vaporisé à l'aide de CO_2 sous pression ou d'air comprimé, délivré via une prise murale ou une bouteille sous pression.

Le régulateur de pression est déstiné à :

- Vaporiser le gaz (activation par la pédale).
- Réguler la pression de sortie du gaz utilisé.

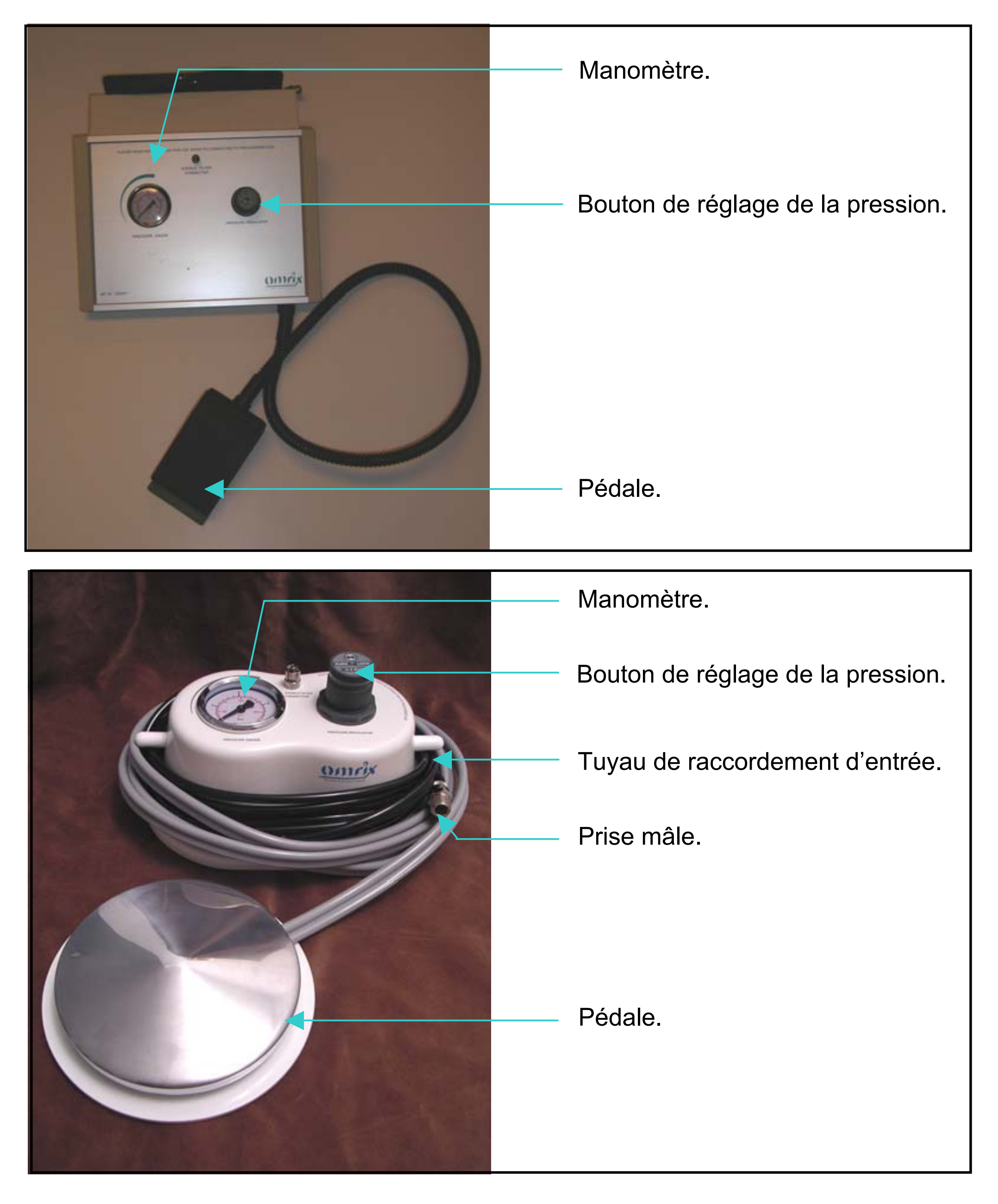


Figure 11 : Régulateur de pression actuel (haut) et à venir (bas)

V.3. SPECIFICITE DU DISPOSITIF D'APPLICATION[2]

Le dispositif d'application est facile d'utilisation.

La préparation de Quixil® est en effet très simple et requiert moins d'une minute, une fois que les solutions 1 et 2 sont décongelées. Contrairement à d'autres colles, aucun réchauffage n'est nécessaire après décongélation.

Le dispositif d'application de Quixil® présente plusieurs intérêts. Il ne comprend pas d'aiguille, ce qui permet d'éviter tout risque de blessure et de limiter les erreurs d'asepsie. La conception du cathéter à triple lumière permet d'utiliser le même embout durant toute l'opération. De plus, il peut être coupé si nécessaire. Cet embout unique permet au chirurgien deux modes d'application : au goutte à goutte et par pulvérisation.

VI. CONSERVATION

Les solutions 1 (BAC et acide tranéxamique) et 2 (Thrombine et $CaCl_2$) sont à conserver à une température inférieure à -18°C, dans leur emballage extérieur à l'abri de la lumière.

VI.1. STABILITE DES SOLUTIONS

- ✓ **Stabilité des solutions à -18°C, à l'abri de la lumière**

La durée de stabilité des solutions Quixil® est de 2 ans à –18°C. Quixil® ne doit pas être utilisé au delà de la date de péremption indiquée sur la boîte, la date de péremption indiquée sur les boites correspond **au dernier jour du mois** (par exemple « *Exp.date : 03.2004* » correspond à une date de péremption au 31/03/2004).

- ✓ **Stabilité des solutions entre +2°C et +8°C à l'abri de la lumière**

Après décongélation, les flacons non ouverts peuvent être conservés jusqu'à 30 jours au réfrigérateur. Ainsi, le personnel du bloc opératoire peut tenir la colle à la disposition du chirurgien à tout moment lors de l'intervention.

Si l'intervention chirurgicale ne nécessite pas l'utilisation de colle de fibrine, le produit pourra être utilisé pour un autre patient, et ce, en toute sécurité **sous réserve de respecter la chaîne du froid**, puisque le conditionnement reste stérile, et peut se conserver un mois.

VI.2. CONDITIONS DE CONSERVATION AU COURS DU TRANSPORT

Afin de respecter la chaîne du froid, un container en polystyrène a été élaboré spécifiquement pour le transport des flacons des solutions 1 et 2 (cf. figure 12). Pendant le transport, ce container contient des granules de carboglace garantissant ainsi une température adéquate. Par précaution, le ruban adhésif entourant ce conditionnement porte l'inscription suivante: "Veuillez mettre le contenu de la container en polystyrène dans le congélateur (-18°C) dès réception ". Une feuille A4 portant la même mention est glissée à l'intérieur de cette boîte, et est de ce fait visible dès l'ouverture. Le dispositif d'application est placé au dessus du container en polystyrène afin de permettre un transport à température ambiante. Ce dispositif ne doit pas être congelé, ni réfrigéré.

A réception, il est nécessaire de vérifier que le contenu du container en polystyrène n'est pas décongelé et de placer les 2 flacons au congélateur (-18°C) dans les meilleurs délais. Il ne faut pas recongeler les produits décongelés.

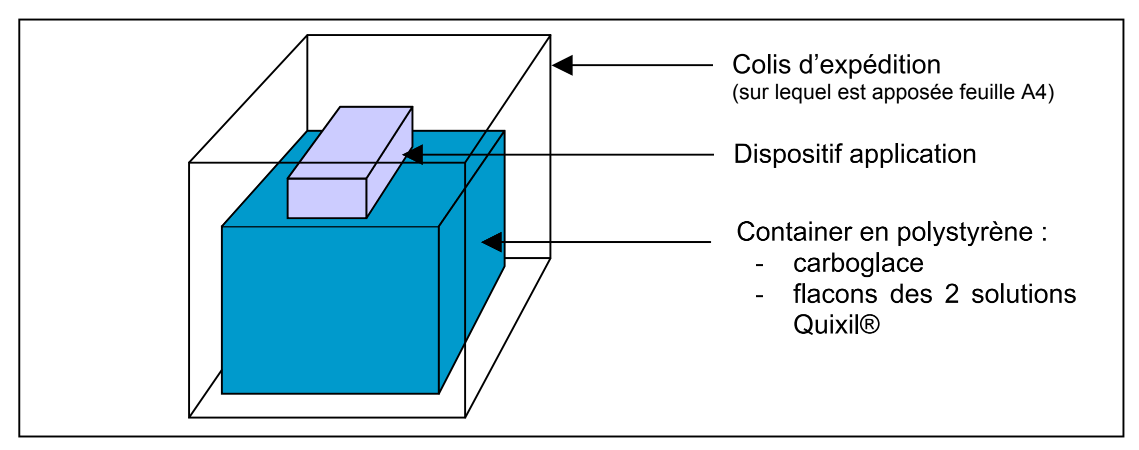


Figure 12 : Le colis d'expédition

VI.3. CONDITIONS DE CONSERVATION A RECEPTION [1]

✓ **Conservation des solutions**

Les solutions doivent être conservées à une température inférieure à -18°C, dans leur conditionnement secondaire à l'abri de la lumière.

✓ **Conservation du dispositif d'application**

Le dispositif d'application doit être conservé dans son conditionnement extérieur, à température ambiante.

Ne pas placer le dispositif d'application au congélateur ou au réfrigérateur

VII. MODE D'EMPLOI DE QUIXIL® [1]

VII.1. DECONGELATION

Avant utilisation, les solutions 1 et 2 doivent être décongelées.

Pour ce faire, les flacons peuvent être :

- placés 24h au réfrigérateur (entre +2 et +8°C) avant l'intervention,
- laissés 60 minutes à température ambiante (entre +20 et +25°C),
- réchauffés 10 minutes à 37°C, par exemple dans les mains ou dans un bain mairie en utilisant des techniques aseptiques (cf. tableau VII). Dans ce dernier cas, les flacons ne doivent pas être conservés à 37°C plus de 90 minutes.

Tableau VII : Conditions de décongélation des solutions.

Température	Temps de décongélation
Entre +2°C et +8°C	24 heures
Entre +20°C et +25°C	60 minutes
+37ºC	10 minutes*

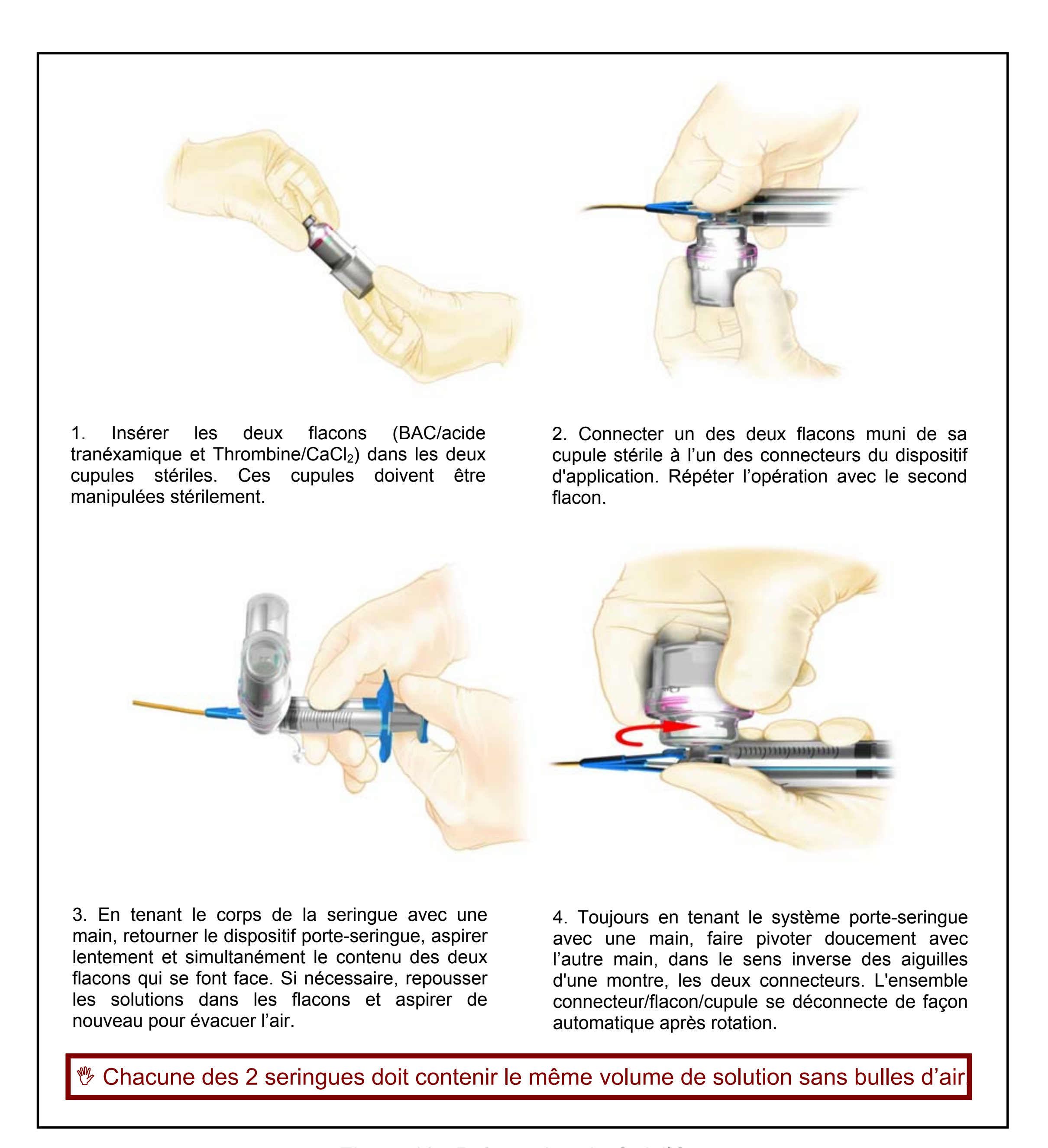
* les flacons ne doivent pas être conservés à 37°C plus de 90 minutes.

Après décongélation, il est nécessaire de s'assurer que les solutions sont claires ou légèrement opalescentes.

Toute solution trouble ou contenant un dépôt ne doit pas être utilisée.

VII.2. PREPARATION DE QUIXIL®

La préparation de Quixil® ne nécessite pas l'utilisation d'aiguilles. Le système porte-seringue peut être maintenu d'une seule main. Les pistons des deux seringues doivent être vérifiés avant utilisation, en les faisant glisser d'arrière en avant. Le contenu des deux flacons doit être prélevé à l'aide du dispositif d'administration, en suivant les instructions décrites sur la figure 13.



1. Insérer les deux flacons (BAC/acide tranéxamique et Thrombine/$CaCl_2$) dans les deux cupules stériles. Ces cupules doivent être manipulées stérilement.

2. Connecter un des deux flacons muni de sa cupule stérile à l'un des connecteurs du dispositif d'application. Répéter l'opération avec le second flacon.

3. En tenant le corps de la seringue avec une main, retourner le dispositif porte-seringue, aspirer lentement et simultanément le contenu des deux flacons qui se font face. Si nécessaire, repousser les solutions dans les flacons et aspirer de nouveau pour évacuer l'air.

4. Toujours en tenant le système porte-seringue avec une main, faire pivoter doucement avec l'autre main, dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, les deux connecteurs. L'ensemble connecteur/flacon/cupule se déconnecte de façon automatique après rotation.

Chacune des 2 seringues doit contenir le même volume de solution sans bulles d'air

Figure 13 : Préparation de Quixil®

VII.3. APPLICATION [1]

L'application de Quixil® se fait par voie épilésionelle. Avant l'application, la surface lésée doit être aussi sèche que possible. Quixil® peut être appliqué au goutte à goutte et par pulvérisation.

- ✓ **Application au goutte à goutte**

En maintenant l'embout de l'applicateur le plus près possible de la zone d'application, sans pour autant toucher le tissu, appliquer Quixil® au goutte à goutte sur la surface à traiter (cf. figure 14). Les gouttes doivent être bien séparées les unes des autres lorsqu'elles sortent de l'applicateur. Si l'extrémité du cathéter triple lumière est bouché, il est possible de couper le cathéter sur une longueur de 0,5 cm.

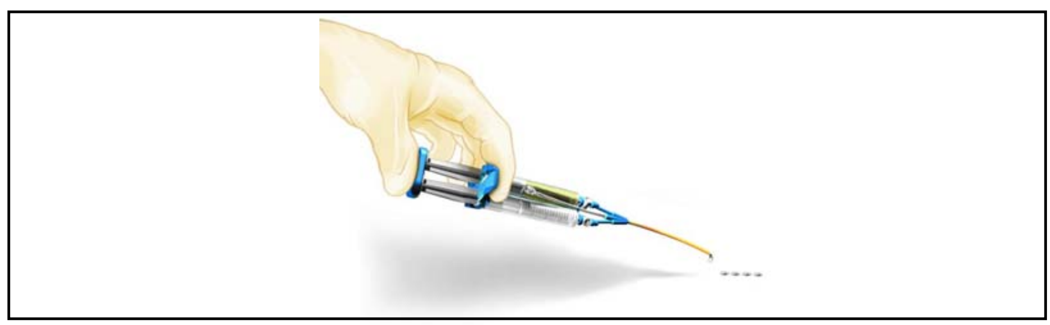


Figure 14 : Application au goutte à goutte.

- ✓ **Application par vaporisation**

Quixil® peut être vaporisé à l'aide de CO_2 sous pression ou d'air comprimé (cf. figure 15).

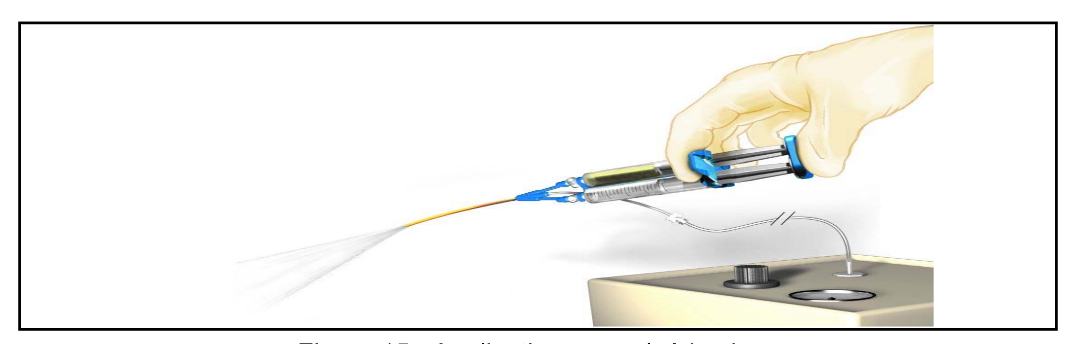


Figure 15 : Application par pulvérisation.

Connecter le tube court du dispositif d'application sur l'extrémité mâle luer-lock de la tubulure pour pulvérisation. Connecter l'extrémité femelle luer-lock de cette tubulure, munie de son filtre stérilisant, sur un régulateur de pression capable de délivrer une pression comprise entre 2 et 3 bars. Le régulateur de pression doit être utilisé conformément aux instructions du fabricant (cf. annexe D). Une pression de 2 à 2,5 bars doit être utilisée pour pulvériser le produit.

La distance entre l'embout applicateur et le tissu à traiter doit idéalement être comprise entre 10 et 15 cm. Le produit est alors pulvérisé sur la surface du tissu par petits jets consécutifs (0,1 à 0,2 mL) de façon à obtenir une couche fine, transparente et uniforme.

Après intervention, le dispositif applicateur contenant éventuellement de la colle de fibrine résiduelle, doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur (décret n°97-1048 du 6 novembre 1997 relatif à l'élimination des déchets d'activité de soins à risque infectieux et assimilés).

VII.4. MAINTENANCE DU REGULATEUR DE PRESSION

Après chaque utilisation, le régulateur de pression doit être nettoyé selon les recommandations du fabricant ci-dessous explicitées. Le régulateur de pression ne pourra être remis au visiteur médical qu'après confirmation du respect de cette procédure de nettoyage. Après usage, nettoyer le régulateur de pression avec un chiffon imbibé d'un mélange d'eau chaude et d'un détergent approprié.

VIII. INFORMATIONS REGLEMENTAIRES

VIII.1. CLASSIFICATION ATC

La classification ATC (Anatomic Therapeutic Chemical Classification) permet de répartir les médicaments en différents groupes selon les organes sur lesquels ils agissent et/ou selon leurs propriétés thérapeutiques, pharmacologiques et chimiques. Quixil® est classé parmi les antihémorragiques, hémostatiques locaux, B02BC :

B : Sang, Organes hématopoïétiques
B02 : Antihémorragiques
B02B : Vitamine K et autres hémostatiques
B02BC : Hémostatiques locaux

VIII.2. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- ✓ **Titulaire AMM :**

  OMRIX biopharmaceuticals S.A.
  200 Chaussée de Waterloo
  1640 Rhode-St-Genèse
  Belgique

- ✓ **Exploitant AMM :**

  Ethicon S.A.S.
  1 rue Camille Desmoulins
  92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9

- ✓ **Date de la première autorisation/renouvellement de l'autorisation :**

  Date de la première autorisation: 11 février 2004
  Date de renouvellement de l'autorisation: 27 juillet 2007

- ✓ **Condition de prescription et de délivrance :**

  Liste I

  Réserve hospitalière.

  Agréé collectivité

VIII.3. MARQUAGE CE

Le dispositif applicateur est un dispositif de classe IIa au regard de la directive 93/42/CEE. Le marquage CE a été délivré à OMRIX biopharmaceuticals Ldt. (Israel, annexe G) par l'organisme notifié n°0483, MDC. Le mandataire européen est OMRIX biopharmaceuticals S.A. (Belgique). Le système qualité développé par OMRIX biopharmaceuticals Ldt.est certifié conforme aux normes internationales ISO 13485 : 2003 (certificat n°330971MP23CMDR ; cf. Annexe I).

Le régulateur de pression est un dispositif de classe IIa au regard de la directive 93/42/CEE. Le marquage CE a été délivré à OMRIX biopharmaceuticals Ldt (Israël) par l'organisme notifié AMTAC (Marquage CE n°301CE,cf annexe I). Le mandataire européen est OMRIX biopharmaceuticals S.A. (Belgique).

VIII.4. TRACABILITE DE QUIXIL®

Les kits livrés sont actuellement accompagnés de 4 étiquettes de traçabilité. A moyen terme, les kits seront livrés avec 3 étiquettes de traçabilité autocollantes sur lesquelles figureront un code à barres et seront inscrits le nom du produit, le numéro de lot, la date de péremption.

Il est rappelé que le conditionnement d'un médicament dérivé du sang est régi par les articles R. 5121-138 à R. 5121-142 du code de la santé publique. Ce conditionnement doit notamment comporter au moins trois étiquettes détachables, indiquant la dénomination du médicament, le nom de l'entreprise ou de l'organisme qui l'exploite et le numéro du lot. Ces étiquettes portent également un code à barres. Une des étiquettes détachables est apposée sur le conditionnement extérieur et les deux autres sur le conditionnement primaire. L'étiquetage des médicaments dérivés du sang comporte, outre les mentions prévues à l'article R. 5121-138, la mention "médicament dérivé du sang humain" (R.5143).

La réglementation (décret n°95-566 du 6 mai 1995) permet d'identifier l'origine de toutes les unités composant un lot de plasma et d'assurer ainsi la traçabilité de chaque médicament dérivé du sang. Cette traçabilité doit permettre de retrouver rapidement à partir d'un événement enregistré, l'historique, l'utilisation et la localisation d'un médicament à chaque étape depuis la collecte du sang, son fractionnement, sa distribution jusqu'à sa dispensation et son administration. Pour ce faire, chacune des étiquettes de traçabilité est destinée à identifier les différentes étapes du médicament dérivé du sang à l'hôpital : dispensation par le pharmacien, administration par l'infirmière et identification du patient concerné.

IX. DONNEES DE SECURITE PRE-CLINIQUE [1]

Quixil® a été classé comme non-irritant suite au Test d'Irritation Cutanée Primaire, et légèrement irritant après le Test d'Irritation Oculaire. Le Test d'Ames sur le BAC et la Thrombine n'a pas révélé l'induction d'effets mutagènes.

Après application locale, l'élimination de la thrombine dans le plasma est lente et consiste principalement en produits de dégradation qui sont éliminés.

Aucun effet toxicologique dû au solvant et au détergent (TnBP et Triton X-100) utilisés en cours d'étape d'inactivation virale n'est attendu, puisque les concentrations résiduelles sont inférieures à
5 µg/mL.

Des études effectuées sur le lapin, ont montré qu'un des constituants du Quixil®, l'acide tranexamique, peut induire une neurotoxicité (lésions œdémateuses spongieuses) lorsqu'il est appliqué directement sur la dure-mère ou dans le liquide céphalo-rachidien. Il n'existe aucune dose sans effets nocifs.

X. DONNEES CLINIQUES [2]

X.1. REVUE DE LA LITTERATURE SUR LES COLLES DE FIBRINE

Lors de procédures chirurgicales, l'acte du chirurgien peut être facilité voire amélioré grâce à plusieurs facteurs comme le recours à des agents hémostatiques visant à obtenir une cicatrisation rapide et efficace. Les colles biologiques, introduites dans la pratique clinique depuis plus de vingt ans [4] ont ainsi permis à la chirurgie et en particulier à la microchirurgie de réaliser de réels progrès [9-11].

✓ **Les colles de fibrine : Adjuvant en chirurgie**

Les colles de fibrine, appliquées localement, sont par leur composition plasmatique (fibronectine et facteur XIII) d'excellents supports de la cicatrisation. L'utilisation d'inhibiteurs non spécifiques de la fibrinolyse, comme l'apronitine ou l'acide tranexamique, permet de retarder le processus de la fibrinolyse physiologique.

De nombreux essais cliniques ont été conduits dans le but de montrer l'efficacité des colles de fibrine dans l'hémostase péri-opératoire. Une revue de la littérature [12] a notamment été conduite sur sept essais et a révélé que l'ensemble des publications aboutissait à une conclusion commune : l'utilisation de colles de fibrine permet de diminuer le volume des pertes sanguines au cours d'une intervention chirurgicale et par conséquent, le recours aux transfusions sanguines allogènes.

Ces colles de fibrine sont composées de concentrés de facteurs humains de l'hémostase, coagulables par action de la thrombine en présence d'ions calcium. Lorsque les deux solutions constitutives de la colle sont mélangées, elles se polymérisent pour former un réseau de fibrine selon un processus analogue à celui de la coagulation physiologique, mais indépendamment des facteurs de

coagulation du patient. Ce mode d'action présente l'intérêt de mettre à disposition l'emploi de colle de fibrine chez des patients présentant des troubles de la coagulation [13].

✓ **Spécificités de la chirurgie hépatique**

Le foie étant un organe richement vascularisé, les chirurgies hépatiques nécessitent l'emploi de produits permettant une hémostase locale instantanée. En effet, le volume total des pertes de sang lors de transplantations du foie demeure un facteur déterminant de la survie du patient [14]. Par ailleurs, la fermeture des plaies opératoires hépatiques nécessite un agent doté de propriétés d'adhésivité et d'élasticité comme celles des colles biologiques permettant d'obtenir une étanchéité optimale.

Les colles de fibrine permettent également de limiter voire de supprimer les complications post-opératoires. Outre le risque hémorragique, l'écoulement de liquides biologiques tel le suintement de bile est une complication fréquente lors de résections hépatiques, or les colles de fibrine ont montré leur efficacité dans le contrôle de ces écoulements. Ainsi, dans le traitement d'écoulements post-chirurgicaux survenant dans le cadre de résections hépatiques sans reconstruction biliaire pour des cancers hépatiques, l'utilisation de colles de fibrine a été jugée préférable à des techniques plus invasives telles des réinterventions hépatiques [15].

✓ **Spécificités de la chirurgie orthopédique**

Depuis plusieurs années, la chirurgie orthopédique se préoccupe du risque hémorragique et des besoins transfusionnels des patients au cours des interventions, ainsi le projet OSTHEO Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview [16] a collecté les données de 225 centres européens de chirurgie orthopédique. Parmi les 3996 patients opérés pour une arthroplastie de hanche ou de genou, 69% ont reçu une transfusion. Le nombre de patients transfusés lors d'interventions de chirurgie orthopédique n'étant pas négligeable, de nombreuses études ont cherché à optimiser la prise en charge de ces patients : par exemple, ont été envisagées différentes modalités de transfusion [17] (allogènes ou autologues), la création de protocoles standardisés de transfusion [18], ou encore l'utilisation d'erythropoïétine [19]. Face au risque infectieux viral non négligeable et à la réaction d'immunosuppression pouvant être induits par une transfusion, l'utilisation d'agents hémostatiques a été envisagée afin de réduire les pertes sanguines au cours des interventions. Parmi ces agents hémostatiques, les colles de fibrine ont été employées avec succès.

X.2. LES ETUDES CLINIQUES REALISEES POUR QUIXIL®

Les besoins exprimés par les chirurgiens concernant un agent hémostatique, support de la cicatrisation, sont [2] :

- Une hémostase efficace,

- Une diminution du recours aux transfusions,
- Une réduction de la durée de l'intervention,

- Une diminution des complications post-opératoires au niveau de la plaie chirurgicale,
- Une amélioration de l'état du patient en post-opératoire (en termes d'amélioration du confort, et de soins postopératoires),
- L'absence de recours à une ré-intervention.

Des études cliniques démontrant l'hémostase ont été réalisées en chirurgie hépatique (résection et transplantation hépatiques) et en chirurgie orthopédique (prothèse totale de hanche et prothèse totale de genou). Les synopsies de ces études sont présentés ci-après. De plus, une étude de Phase II [20] a été réalisée en chirurgie vasculaire (endartérectomie carotidienne).

✓ **Efficacité dans la chirurgie hépatique**

L'étude de Schwartz *et als* [5], étude pivotale, montre l'efficacité de Quixil® en chirurgie hépatique :

- Par une hémostase rapide,
- Par une hémostase efficace (absence de saignements et d'écoulements),
- Par un bénéfice clinique en termes de réduction de complications post-opératoires.

✓ **Efficacité dans la chirurgie orthopédique**

En chirurgie orthopédique, différentes études ont été réalisées dans le cadre de demande d'AMM sur des interventions de prothèses de hanche totales [21, 22] et de prothèses totales du genou [23, 24]. Ces études démontre que Quixil® permet de réaliser une hémostase efficace en réduisant les saignements intra et postopéroires [22, 23, 24], de limiter la diminution du taux d'hémoglobine [23] ainsi que le recours aux transfusions sanguines [21, 24].

Ainsi, Quixil® permet de réduire significativement les pertes sanguines et les besoins en transfusion consécutifs à une intervention chirurgicale orthopédique de type prothèse de hanche ou de genou.

Références (Q LIV 008 US)

M. Schwartz[1], J. Madariage[2], R. Hirose[3] et al. Comparaison of a new fibrin sealant with standard topical hemostatic agents. Archives of Surgery, 2004 ; 139: 1147 –1154.

[1]Mount Sinai School of Medicine, New York, USA,
[2]University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, USA, [3]University of California at San Francisco, San Francisco, USA

Matériel et Méthode

Etude de Phase III

Design :

Etude multicentrique, comparative, randomisée en groupes parallèles, en simple aveugle.
Procédure de résection hépatique.

Objectif :

Déterminer le temps d'hémostase, définie comme l'absence de saignement à la surface du foie pendant 1 minute.
Evaluer la tolérance (survenue de complications post-opératoires)

***Méthodologie* :**

Groupe témoin : agent hémostatique local standard utilisé seul ou en association (n=63)
(Avitene®, Gelfoam®, Oxycel®, Surgicel®, Surgicel® Nu-Knit, Thrombinar®, Actifoam®)

Groupe Quixil® (n=58) Quantité totale administrée < 10mL

Résultats

	Groupe Témoin	Groupe Quixil®	Résultats statistiques
Efficacité			
Durée d'obtention de l'hémostase	7,7 min	5,3 min	S (p=0,011)
Tolérance			
Proportion de patients présentant :			
- épanchement pleural	14,3 %	3,4 %	S (p=0,037)
- au moins une complication	36,5 %	17,2 %	S (p=0,014)

- Temps moyen nécessaire pour obtenir l'hémostase à la surface du foie significativement plus court avec Quixil® (p=0,011)
- Proportion de patients ayant eu un épanchement pleural abdominal significativement plus faible dans le groupe Quixil® (p=0,037)
- Nombre de patients présentant au moins une complication significativement plus faible avec Quixil® (p=0,014)

Discussion

- Réduction significative du temps d'hémostase.

L'intérêt clinique d'une hémostase efficace est d'éviter le suintement de bile et de sang de la surface de résection car il s'agit d'une des principales causes de complications postopératoires.

- Réduction significative des complications post-opératoire.
- Quixil® forme une barrière qui empêche le sang et la bile de s'épancher pendant que la plaie cicatrise.

Conclusion

Les résultats de cette étude permettent de conclure que l'utilisation de Quixil® est à l'origine d'une hémostase d'une qualité équivalente à celle obtenue avec d'autres agents hémostatiques, démontrant ainsi l'efficacité de Quixil® dans les hépatectomies.

Références (OFI LIV 003 B)

J-B Otte, J de Ville de Goyet, J Belghiti and Y Revillon. An open label active controlled comparative clinical study to assess the safety and efficacy of OCTACOL FI5 in liver surgery. *Non publiée.*

[1]Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussels, Belgium
[2]Hôpital Beaujon, Clichy, France. Hôpital Necker, Paris, France

Matériel et Méthode

Etude de Phase II

Design :

Etude comparative, non randomisée ouverte.
Procédure de transplantation hépatique.

Objectif :

Evaluer l'efficacité de QUIXIL® en terme de réduction de pertes sanguines.
Evaluer la qualité de l'hémostase obtenue avec QUIXIL®.
Suivi des effets indésirables.

Méthodologie **:**

Groupe Tissucol® kit, 1 à 2 mL/100cm² de surface à traiter (n=17)
Groupe Quixil®, 1 à 2 mL/100cm² de surface à traiter (n=16)

Résultats

	Groupe Tissucol® Kit	**Groupe Quixil®**	**Résultats statistiques**
Pertes sanguines post-opératoires	114,2 mL	141,2 mL	NS
Hémostase			
- aucun saignement	n= 11	n= 16	S (p=0,009)
- taux d'hémoglobine	11,4 g/L	11,1 g/L	NS
Effets indésirables :			
- per-opératoire	n=9	n=7	NS
- post-opératoire	n=133	n=153	NS

- Pas de perte sanguine significativement différente entre les 2 groupes.
- Hémostase à 10 minutes jugée de meilleure qualité dans le groupe Quixil®.
- Pas de différence significative entre les deux groupes dans l'incidence des effets indésirables.

Discussion

- Seule étude comparative de colle de fibrine.
- Etude non randomisée.

- Volume de colle de fibrine plus importantes que celles prévues dans le protocole initial (2 à 5 mL/100cm² de surface à traiter).

- Evénement indésirable grave potentiellement liés au traitement :
  - Groupe Quixil® : Aucun
  - Groupe Tissucol® : 2 (abcès et saignement intra-abdominal)

Conclusion

Les résultats de cette étude de phase II permettent de suggérer un rapport efficacité/ effet indésirable comparable entre les 2 colles de fibrines.

Références (Q THR 009 US)

Wang[1] G.J, Goldthwaite[2] C.A., Burks[2] S.G., Crawford[3] R., Spotnitz[2-4] W.D. Fibrin sealant reduces perioperative blood loss in total hip replacement. Journal of Long Term Effects of Medical Implants, 2003 ; 13 (5) : 399-411.

[1] Département de Chirurgie Orthopédique, Université de Virginie, Charlottesville, Virginie, Etats-Unis.
[2] Centre des Avancées Thérapeutiques Chirurgicales, Université de Virginie, Charlottesville, Virginie, Etats-Unis.
[3] Département d'Ingénierie Biomédicale, Université Technologique, Queensland, Australie.
[4] Département de Chirurgie, Université de Floride, Gainesville, Floride, Etats-Unis

Matériel et Méthode

Etude de Phase III

Design :

Etude multicentrique prospective, comparative, randomisée, en simple aveugle, contrôlée.
Pose d'une prothèse totale de hanche.

Objectif :

Evaluer l'efficacité de Quixil®, notamment en terme de réduction de perte sanguine.
Evaluer la tolérance de Quixil® utilisée comme agent hémostatique.

Méthodologie **:**

Groupe Témoin : Traitement standard (cautérisation avec diathermie et ligature, n=43)
Groupe Quixil® : Entraînement chirurgien (n=16)
Traitement standard + Quixil®, par pulvérisation en 3 temps (n=38)
Quantité totale administrée : 10mL

Résultats

- **Evaluation de l'éfficacité de Quixil® :**
  - Quixil® a démontré une réduction significative des pertes sanguines totales (-24%) et post- opératoire (-23%).
  - Réduction significative du volume de pertes sanguines de 387ml a pu être constaté chez les hommes par rapport aux femmes (p=0,003), probablement due aux différences de répartition de la masse de tissus lipidiques entre les deux sexes.

	Groupe Témoin	Groupe Quixil®	Résultats statistiques
Pertes sanguines :			
- totales	819 mL	626 mL	S (p= 0,014)
- per-opératoires	433 mL	560 mL	NS
- post-opératoires	219 mL	117 mL	S (p= 0,005)
Transfusion sanguines			
- nombre de patients transfusés	18	11	NS
- nombre de tranfusion multiple	13	6	NS

- **Evaluation de la tolérance de Quixil® :**
  - Incidence des effets indésirables comparables dans les deux groupes.
  - Aucun incident considéré comme probablement imputable au traitement.
  - Pas de séroconversion à 3 mois (VHA, VHB, VHC, VIH) et 6 mois de suivi (VHC).

Discussion

- Conditions opératoires requises pour diminuer les biais de l'étude :
  - Formation préalable du chirurgien.
  - Maintien de l'aveugle jusqu'à l'application de la colle
- Réduction significative des pertes sanguines :
  - Diminution potentielle du coût de prise en charge.
  - Diminution des besoins transfusionnels.

Conclusion

Les résultats de cette étude ont montré que la colle de fibrine Quixil® est bien tolérée et permet de réduire significativement les pertes sanguines

Références (OFI TKR 004 US)

Wang, G.J., Hungerford, D.S., Savory, C.G., Rosenberg, A.G., Mont, M.A., Burks, S.G., Mayers, S.L., and Spotnitz, W.D. Use of fibrin sealant to reduce bloody drainage and hemoglobin loss after total knee arthroplasty; JBJS, 2001 ;83-A (10) : 1503-1505.

Investigation performed at University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia; Good Samaritan Hospital, Baltimore, Maryland; Hughston Sports Medicine Clinic, Columbus Georgia and Midwest Orthopaedics Chicago, Illinois, USA.

Matériel et Méthode

Etude de Phase III

Design :

Etude prospective multicentrique, comparative, randomisée en groupe parallèle, en simple aveugle.

Arthroplastie totale primaire unilatérale de genou.

Objectif :

Evaluer l'efficacité hémostatique de la colle de fibrine Quixil®.

Méthodologie **:**

Groupe témoin : Traitement standard (diathermie et ligature, n=28)
Groupe Quixil® : Quixil® 10 mL, administration par pulvérisation (n=25)

Résultats

Efficacité dans le Groupe Quixil®:

- Perte de sang moindre dans les 12 premières heures.
- Faible diminution du taux d'hémoglobine à J1 (lendemain intervention).

	Groupe Témoin	Groupe Quixil®	Résultats statistiques
Pertes sanguines			
- per-opératoires	980 mL	428 mL	NS
- post-opératoires	408 mL	185 mL	S (p=0,002)
Transfusion sanguines			
- nombre de patients	n=14	n=9	NS
- unités de sang transfusées	n=27	n=14	NS
Taux d'hémoglobine à J1	10,5 g/L	11,5 g/L	NS
Hématome	4	1	NS

Discussion

- Avantage clinique et potentiellement économique de Quixil® par diminution de la fréquence de transfusion per et post-opératoire
- En chirurgie, une hémostase satisfaisante permet la prévention de complications postopératoires, notamment en termes de risque de thrombose veineuse profonde, d'embolies pulmonaires et de décès à la suite de chirurgies de pose de prothèse de genou.
- Sécurité virale d'utilisation
- Bonne tolérance

Conclusion

Les résultats de cette étude ont montré l'efficacité de Quixil® dans la pose de prothèse du genou par une diminution du volume des pertes de sang et une réduction modérée du taux d'hémoglobine.

Références (OFI TKR 001 IL)

Levy[1] O, Martinowitz[2] U, Oran[2] A, Tauber C, Horoszowski H. The Use of Fibrin Tissue Adhesive to Reduce Blood Loss and the Need for Blood Transfusion After Total Knee Arthroplasty. The Journal of Bone and Joint Surgery, 1999 ; 81-A (11) : 1580-1588.

[1] Centre Médical Soroka, Université Ben Gourion du Néguev, Beer-Sheva, Israël / Département de Chirurgie Orthopédique, Royal Berkshire Hospital, Reading, Royaume-Uni.
[2] Centre Médical Sheba, Tel Hashomer, Israël.
[3] Centre Médical Kaplan, Rehovot, Israël.

Matériel et Méthode

Etude de Phase III

Design :

Etude prospective multicentrique, comparative, randomisée en groupe parallèles, en simple aveugle.

Intervention de prothèse de genou.

Objectif :

Evaluer l'efficacité hémostatique et de la sécurité d'utilisation de la colle de fibrine Quixil®.

Suivi sur une période allant jusqu'à 6 mois.

Méthodologie **:**

Groupe Témoin : Traitement chirurgical standard (diathermie et cautérisation, n=29)

Groupe Quixil® : Traitement standard + Quixil® 10 mL, par pulvérisation (n=29)
Quantité totale administré<20mL

Résultats

- Evaluation de l'efficacité :

	Groupe Témoin	Groupe Quixil®	Résultats statistiques
Pertes sanguines			
post-opératoires	878 mL	360 mL	S (p<0,001)
totales	1768 mL	1063 mL	S (p<0,001)
Taux d'hémoglobine	- 37 g/L	- 25 g/L	S (p<0,001)
Besoins transfusionnels			
nombre de patient	n=19	n=6	S (p<0,001)
unité de sang	n=35	n=8	S (p<0,001)

- Evaluation de la sécurité d'utilisation :
    - Aucune séroconversion (VIH, CMV, VHA, VHB, VHC) à 3 et 6 mois
    - Fréquence comparable des effets indésirables

Discussion

- Quixil® permet de réduire l'extravasation post-opératoire de sang dans les tissus ainsi que les pertes sanguines visibles, empêchant la formation des hématomes.
- Quixil® permet d'utiliser une pleine dose d'agent anti-thromboembolique pré-opératoire (HBPM), réduisant ainsi le risque de thrombose veineuse profonde sans augmenter le risque de saignement post-opératoire.
- Quixil® permet de prévenir des pertes sanguines par sa capacité à sceller et à boucher les sinusoïdes médullaires.
- La concentration élevée de thrombine permet d'obtenir un fin réseau de fibrine de faible porosité qui agit comme une barrière mécanique contre les polynucléaires. Quixil® permet ainsi de réduire la réaction inflammatoire.

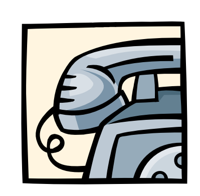
Conclusion

Les résultats de cette étude mettent en évidence que l'utilisation d'un adhésif tissulaire de fibrine dans l'arthroplastie totale du genou réduit l'extravasation post-opératoire de sang dans les tissus ainsi que les pertes de sang visibles, empêchant dès lors la formation d'hématome.

XI. CENTRE D'INFORMATION

Pour toute demande d'information relative à Quixil®, un service d'information médicale est en place. Ce service répond aux demandes de documentations scientifiques, aux questions pharmaceutiques et médicales, et transmet les appels relatifs à la qualité des produits et aux incidents de vigilance.

✓ **<u>Comment contacter le centre d'information ?</u>**

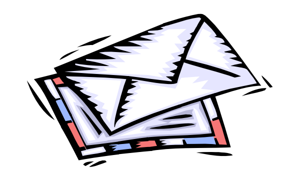


☎ : **01 55 00 22 33**

🖷 : **01 55 00 28 34**



🖂 : **Ethinfo@jnjfr.jnj.com**



🖃 :
ETHICON S.A.S
Affaires Pharmaceutiques et Réglementaires
1 Rue Camille Desmoulins TSA 81002
92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9

La ligne téléphonique 01 55 00 22 33 est disponible 24h/24. En dehors des heures ouvrables (lundi au vendredi de 8h30 à 18h30), une permanence téléphonique est assuré afin de pouvoir traiter les demandes urgentes telles que les déclarations d'incident ou risques d'incident.

✓ **<u>Que faire en cas de problème qualité ?</u>**

En cas de problème qualité rencontré avec la colle de fibrine Quixil®, le produit sera retourné pour expertise au fabricant. Ainsi, il est nécessaire de documenter les circonstances de l'incident ou du risque d'incident, pour faciliter cette expertise.

➢ **<u>Quelques points essentiels à renseigner :</u>**

- Référence et numéro de lot concerné
- Description précise de l'incident
- Données relatives au patient en cas de pharmacovigilance (âge, poids, sexe, …)
- Intervention chirurgicale
- Date de survenue de l'incident
- Moment d'apparition et/ou de disparition d'un effet secondaire

➢ **Le kit de retour du dispositif d'application :**

Johnson & Johnson Wound Management met à disposition des établissements de santé un kit pour le retour des dispositifs médicaux, souillés ou non, faisant exclusivement l'objet d'une réclamation qualité ou d'un signalement d'un incident/risque d'incident de matériovigilance (cf. figure 16).

Ces kits, destinés à assurer le retour des dispositifs médicaux (souillés ou non) aux fabricants en vue de leur expertise, contiennent :

- **une procédure** de conditionnement écrite en français ;
- **deux conditionnements primaires**, en plastique ou en papier cartonné ou en papier bulle, pour résister aux perforations (accompagné de papier buvard pour absorber d'éventuelles fuites) ;
- **un conditionnement externe,** boite cartonnée conçue pour résister aux chocs et aux opérations courantes de manutention ;
- **un adhésif** destiné à sceller le conditionnement extérieur;
- **une étiquette colissimo** pré-affranchie et pré-adressée, apposée sur le colis.

Ces kits sont certifiés par un organisme compétent dans le transport de matériaux souillés.

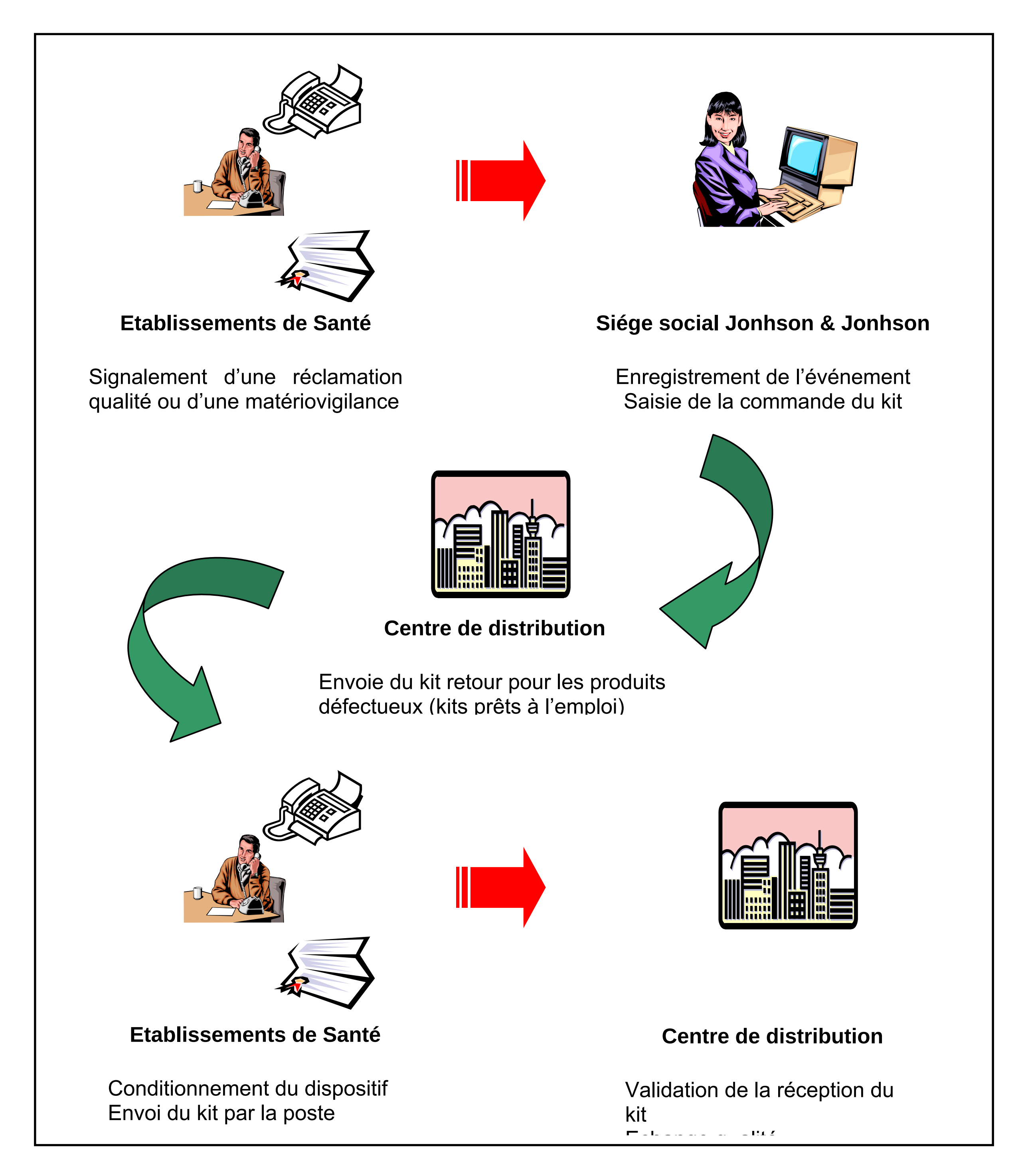


Figure 16 : Circuit du traitement d'une réclamation qualité ou d'une déclaration d'un incident ou de risque d'incident

BIBLIOGRAPHIE

1. RCP.

2. Dossier déposé auprès de la commission de transparensce : Demande d'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités, OMRIX biopharmaceuticals S.A., Janvier 2004.

3. Pr. Pierre Allain. Les médicaments. CdM Editions, 3ème édition - Novembre 2000 avec mise à jour en juin 2004.

4. Meisner H, Struck E, Schmidt-Habelmann P, Sebening F. Fibrin seal application. Clinical experience. Thorac Cardiovasc Surg, 1982 ; 30 (4) : 232 - 233.

5. M. Schwartz, J. Madariage, R. Hirose et al. Comparaison of a new fibrin sealant with standard topical hemostatic agents. Archives of Surgery, 2004 ; 139: 1147 –1154.

6. Documentation chimique et pharmaceutique du dossier AMM.

7. Note for guidance on plasma-derived medicinal products. Committee for proprietary medicinal product (CPMP). The european angency for the evaluation of medical products. CPMP/BWP/269/95 rev. 3. 25 January 2001.

8. Note for Guidance on Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies Validating the Inactivation and Removal of Viruses. The european angency for the evaluation of medical products. CPMP/BWP/268/95 1995; 75/318/EEC.

9. Alnot JY, Azzi A, Lericolais A, Ovieve JM. Fresh sections of the flexor tendons of the fingers and thumb. New therapeutic trends. Apropos of a clinical series of 77 tendon lesions. Ann Chir Main Memb Super, 1993;12 (5) : 302 - 312.

10. Bardaxoglou E, Manganas D, Meunier B, Landen S, Maddern GJ, Campion JP, Launois B. New approach to surgical management of early esophageal thoracic perforation: primary suture repair reinforced with absorbable mesh and fibrin glue. World J Surg, 1997 ; 21 (6) : 618 - 621.

11. Alfredson H, Thorsen K, Lorentzon R. Treatment of tear of the anterior cruciate ligament combined with localised deep cartilage defects in the knee with ligament reconstruction and autologous periosteum transplantation. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 1999 ; 7 (2) : 69 - 74

12. Carless PA, Henry DA, Anthony DM. Fibrin sealant use for minimising peri-operative allogeneic blood transfusion. Cochrane Database Syst Rev, 2003 ; (2) : CD004171.

13. Kram HB, Nathan RC, Stafford FJ, Fleming AW, Shoemaker WC. Fibrin glue achieves hemostasis in patients with coagulation disorders. Arch Surg, 1989 ; 124 (3) : 385 - 387.

14. Testa G, Malago M, Broelsch CE. Bleeding problems in patients undergoing segmental liver transplantation. Blood Coagul Fibrinolysis, 2000 ;11 (Suppl 1) : S81 – S85.

15. Tanaka S, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Lee SH, Kubo S, Takemura S, Yamamoto T, Uenishi T, Kinoshita H. Incidence and management of bile leakage after hepatic resection for malignant hepatic tumors. J Am Coll Surg, 2002 ; 195 (4) : 484 – 489.

16. Rosencher N, Kerkkamp HE, Macheras G, Munuera LM, Menichella G, Barton DM, Cremers S, Abraham IL; OSTHEO Investigation. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. Transfusion, 2003 ; 43 (4) : 459 – 469.

17. Sculco TP. Blood management in orthopedic surgery. Am J Surg, 1995 ; 170 (6A Suppl) : 60S-63S.

18. Helm AT, Karski MT, Parsons SJ, Sampath JS, Bale RS. A strategy for reducing blood-transfusion requirements in elective orthopaedic surgery. Audit of an algorithm for arthroplasty of the lower limb. J Bone Joint Surg Br, 2003 ; 85 (4) : 484 – 489.

19. Nur I et al. Absorption and elimination of α-thrombin and tranexamic acid after fibrin sealant application on resected livers in rabbits. Blood Coagulation and Fibrinolysis 1998, 9:533-537.

20. MP Sintler1, A Mahmood1, SR Smith1, MH Simms1, RK Vohra1. Randomized Trial Comparing Quixil Surgical Sealant with Kaltostat Hemostatic Dressing to Control Suture Line Bleeding after Carotid Endarterectomy with ePTFE Patch Reconstruction. World. J. Surg., 2005 Sep 8.

21. R.W. Crawford1, P. Giangrande2, D. Murray1.Fibrin sealant reduces blood loss in total hip arthroplasty. Hip International, 1999 ; 9 (3) : 127-132.

22. Wang1 G.J, Goldthwaite2 C.A., Burks2 S.G., Crawford3 R., Spotnitz2-4 W.D. Fibrin sealant reduces perioperative blood loss in total hip replacement. Journal of Long Term Effects of Medical Implants, 2003 ; 13 (5) : 399-411.

23. Wang, G.J., Hungerford, D.S., Savory, C.G., Rosenberg, A.G., Mont, M.A., Burks, S.G., Mayers, S.L., and Spotnitz, W.D. Use of fibrin sealant to reduce bloody drainage and hemoglobin loss after total knee arthroplasty; JBJS, 2001 ;83-A (10) : 1503-1505.

24. Levy1 O, Martinowitz2 U, Oran2 A, Tauber C, Horoszowski H. The Use of Fibrin Tissue Adhesive to Reduce Blood Loss and the Need for Blood Transfusion After Total Knee Arthroplasty. The Journal of Bone and Joint Surgery, 1999 ; 81-A (11) : 1580-1588.

25. J-B Otte, J de Ville de Goyet, J Belghiti and Y Revillon. An open label active controlled comparative clinical study to assess the safety and efficacy of OCTACOL FI5 in liver surgery.

26. Avis de la commision, commission de transparensce, 19 mai 2004.

ANNEXE A : MENTIONS LEGALES

Quixil®

1. Dénomination du médicament

Quixil, solutions pour colle.

2. Composition qualitative et quantitative

Les substances actives sont les suivantes:

	Solution 1ml	Solution 2ml	Solution 5ml
Composant 1 (BAC) Protéines* humaines coagulables contenant principalement du fibrinogène et de la fibronectine Acide tranexamique	40 – 60 mg 85 - 105 mg	80 – 120 mg 170 – 210 mg	200 – 300 mg 425-525 mg
Composant 2 (Thrombine) Thrombine humaine Chlorure de calcium	800 – 1 200 UI 5.6 – 6.2 mg	1 600 – 2 400 UI 11.2 – 12.4 mg	4 000 – 6 000 UI 28 – 31 mg

* quantité totale de protéines 60 - 80 mg/ml
Excipients voir rubrique 6.1.

3. Forme pharmaceutique

Solutions pour colle

4. Données cliniques

4.1. Indications thérapeutiques

Quixil est indiqué comme traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes.
L'efficacité a été démontrée en chirurgie hépatique et en chirurgie orthopédique (cf. paragraphe 5.1.).

4.2. Posologie et mode d'administration

L'utilisation de Quixil est réservée aux chirurgiens expérimentés.

4.2.1. Posologie

La quantité de Quixil à appliquer et la fréquence d'application doivent toujours être adaptées au besoin clinique sous-jacent du patient.
La quantité à appliquer dépend de divers facteurs dont notamment le type d'intervention chirurgicale, l'étendue de la surface à traiter, le mode d'application et le nombre d'applications.
L'application du produit doit être individualisée par le chirurgien. Lors des essais cliniques, les dosages se sont habituellement situés entre 5 et 10 ml du produit reconstitué. Pour certaines indications (par ex. les traumatismes hépatiques ou le traitement de larges surfaces brûlées) des quantités plus importantes peuvent être requises.
La quantité initiale de produit à appliquer sur un site anatomique choisi ou sur une surface cible doit être suffisante pour couvrir entièrement le site d'application. L'application peut être répétée si nécessaire.

Quixil doit être appliqué goutte à goutte ou vaporisé sur les tissus par petites quantités (0.1 - 0.2 ml) afin de favoriser la formation d'une couche fine homogène.
La dose maximale recommandée est de 20 ml du produit reconstitué chez les adultes, 10 ml chez les enfants et 5 ml chez les nourrissons.
En chirurgie orthopédique, il n'y a pas suffisamment de données pour recommander l'usage de Quixil chez des patients de moins de 18 ans.

4.2.2. Mode et voie d'administration

Pour application epilésionelle .
Préparer les solutions comme décrit dans le paragraphe 6.6. Avant l'application, la surface lésée doit être aussi sèche que possible. Cf. paragraphe 6.6 pour des instructions plus détaillées.

4.3. Contre-indications

- Quixil ne doit pas être utilisé en intravasculaire.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.
- Les produits contenant de l'acide tranexamique ne doivent pas être utilisés en neurochirurgie ou toute intervention chirurgicale au cours de laquelle un contact avec le liquide céphalo-rachidien ou la dure-mère peut se produire (par ex. otologie, rhinologie, ophtalmologie et chirurgie vertébrale), ceci en raison d'un risque de toxicité cérébrale neurologique (tels que œdème et convulsion).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

- Pour application épilésionelle uniquement. Ne pas utiliser en intravasculaire.
- Des données adéquates ne sont pas disponibles pour recommander l'utilisation de ce produit, dans les cas de collage de tissus, d'application par endoscopie pour le traitement de saignements ou d'anastomoses gastro-intestinales.
- Des complications thromboemboliques mettant le pronostic vital en jeu peuvent se produire si le produit est involontairement utilisé en intravasculaire.
- Avant d'administrer Quixil, s'assurer que les parties du corps hors de la zone d'application sont suffisamment protégées (couvertes) afin d'éviter toute adhésion de tissus hors de la zone souhaitée.
- Comme pour tout produit d'origine protéique, des réactions allergiques d'hypersensibilité sont possibles. Les signes de réaction d'hypersensibilité comprennent urticaire, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie. Si ces symptômes apparaissent, l'administration doit être interrompue immédiatement.
- En cas de choc, les traitements médicaux habituels seront appliqués.
- Les mesures habituelles visant à prévenir les infections résultant de l'utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou plasma humain comportent la sélection des donneurs, le dépistage de marqueurs spécifiques d'infections dans les dons individuels et les pools de plasma et l'inclusion d'étapes de fabrication efficaces pour l'inactivation/élimination des virus. Cependant, lors d'administrations de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclu. Ceci s'applique aussi à des virus inconnus ou nouvellement apparus ou d'autres agents pathogènes. Les mesures prises sont considérées efficaces pour les virus enveloppés tels que HIV, HBV et HCV.

  Les mesures prises ont une efficacité limitée vis-à-vis des virus non-enveloppés, comme le HAV et le parvovirus B19.

  Une infection par parvovirus B19 peut être grave pour la femme enceinte (infection fœtale) et pour les individus présentant une immunodéficience ou une érythropoïèse augmentée (p.ex. anémie hémolytique).

  Il est fortement recommandé, chaque fois que Quixil est utilisé chez un patient, de noter le nom et le numéro de lot du produit de façon à maintenir un lien entre le patient et le lot de produit utilisé.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude formelle d'interaction n'a été réalisée. De même que les produits comparables ou les solutions de thrombine, la colle peut être dénaturée par l'exposition à des solutions contenant de l'alcool, de l'iode ou des métaux lourds (par ex. solutions antiseptiques.) Ces substances doivent être éliminées au maximum avant d'appliquer la colle.

4.6. Grossesse et allaitement

La sécurité d'utilisation des colles chirurgicales et des produits hémostatiques au cours de la grossesse ou de l'allaitement n'a pas été établie par des essais cliniques contrôlés. Les études expérimentales sur l'animal sont insuffisantes pour évaluer leur sécurité en ce qui concerne la reproduction, le développement de l'embryon ou du

fœtus, le déroulement de la grossesse et le développement péri- et post-natal. Dès lors, Quixil ne sera administré aux femmes enceintes ou qui allaitent qu'en cas d'absolue nécessité.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (telles que angiœdème, sensation de brûlure et picotements sur le site d'application, bronchospasme, frissons, bouffées de chaleur, urticaire généralisée, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements, respiration sifflante) peuvent apparaître dans de rares cas chez des patients traités avec des colles chirurgicales ou des produits hémostatiques. Dans des cas isolés, ces réactions ont évolué vers une anaphylaxie sévère. De telles réactions peuvent être observées en particulier si la préparation est appliquée de manière répétée ou administrée chez des patients connus pour leur hypersensibilité aux constituants du produit.
Des anticorps contre les composants des colles chirurgicales/hémostatiques peuvent apparaître en de rares occasions.
Des complications thromboemboliques et CIVD peuvent se présenter si la préparation est utilisée involontairement en intravasculaire. Il existe aussi un risque de réaction anaphylactique (cf. paragraphe 4.4.)
Pour la sécurité en matière d'agents transmissibles cf. paragraphe 4.4.

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: hémostatiques locaux, code ATC B02BC
Le système d'adhésion de la fibrine initie la phase finale de la coagulation sanguine. La transformation du fibrinogène en fibrine se produit lorsque le fibrinogène se divise en monomères de fibrine et en fibrinopeptides. Les monomères de fibrine s'assemblent et forment un caillot de fibrine. Le Facteur XIIIa, qui est une forme activée par la thrombine du Facteur XIII, stabilise la fibrine. La transformation du fibrinogène et la stabilisation de la fibrine nécessitent des ions de calcium.
Au fur et à mesure de la cicatrisation, l'activité fibrinolytique s'intensifie sous l'effet de la plasmine et le processus de décomposition de la fibrine en produits de dégradation est initié. La dégradation protéolytique de la fibrine est inhibée par l'acide tranexamique.
Des études cliniques démontrant l'hémostase et la fermeture tissulaire ont été réalisées en chirurgie hépatique (résection et transplantation hépatiques) et en chirurgie orthopédique (prothèse totale de hanche et prothèse totale de genou). De plus, une étude de Phase II a été réalisée en chirurgie vasculaire (endartérectomie carotidienne). Le tableau suivant résume les méthodologies des études cliniques ainsi que le nombre de patients inclus:

Indication	Méthodologie et phase	Nombre de patients
Résection hépatique	Phase III; étude en simple aveugle, randomisée, contrôlée versus traitement standard, groupe parallèle, multicentrique.	Total 121; Groupe Quixil: 58 Groupe contrôle: 63
Résection donneur vivant-transplantation hépatique	Phase II; étude ouverte, comparative, contrôlée, non randomisée.	Total 34; Groupe Quixil: 17 Control group 17
Résection hépatique et transplantation hépatique	Phase II; étude ouverte, non comparative, prospective.	21 patients, tous traités par Quixil
Prothèse totale de hanche	Phase III; étude en simple aveugle, randomisée, contrôlée, multicentrique.	Total 97; Groupe Quixil: 54 Groupe contrôle: 43
Prothèse totale de genou	Phase III; étude en simple aveugle, randomisée, contrôlée, multicentrique.	Total: 59 patients. Groupe Quixil: 29 Groupe contrôle: 30
prothèse totale de genou	Phase III; étude en simple aveugle, randomisée, groupe parallèle, contrôlée versus traitement standard, multicentrique.	Total: 53. Groupe Quixil:25 Groupe contrôle: 28
Prothèse totale de hanche	Phase II; étude pilote ouverte comparant trois régimes d'administration de Quixil lors de prothèses totale de la hanche versus un groupe de contrôle avec des données historiques équivalentes	13 patients, tous traités par Quixil
Endartérectomie carotidienne avec greffe PTFE	Phase II; étude pilote contrôlée, simple aveugle, prospective	Total: 20 Groupe Quixil: 10 Groupe contrôle: 10

Les essais cliniques en chirurgie hépatique ont inclus 8 patients pédiatriques dont 5 âgés de moins de deux ans au moment des essais. Lors d'une étude clinique chez 59 patients ayant subi une prothèse totale du genou, Quixil était efficace pour l'hémostase chez les patients traités par héparine de faible poids moléculaire avant l'opération.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Quixil est destiné à un usage épilesionel uniquement. L'administration intravasculaire est contre-indiquée. En conséquence, aucune étude pharmacocinétique par voie intravasculaire n'a été réalisée chez l'homme.
Des études ont été effectuées chez le lapin afin d'évaluer l'absorption et l'élimination de la Thrombine et de l'acide tranexamique (antifibrinolytique synthétique utilisé comme stabilisant du BAC) par application sur section de foie après hépatectomie partielle. L'utilisation de ^{125}I-thrombin a démontré une lente absorption de peptides biologiquement inactifs provenant de la dégradation de la thrombine, avec un C_{max} plasmatique apparaissant après 6-8 heures, et ne représentant que 1 à 2% de la dose appliquée. Une étude similaire avec de l'acide ^{3}H-tranexamique a démontré que ce stabilisant était très rapidement absorbé ; le T_{max} se situant dans la plupart des cas entre 0.2 et 2 heures. L'élimination dans le plasma était totale 10 heures après application.
Le niveau plasmatique d'acide tranexamique résultant de l'absorption de Quixil peut provoquer un effet antifibrinolytique systémique. Cependant, l'acide tranexamique est rapidement excrété.
Les colles chirurgicales et produits hémostatiques sont métabolisés de la même manière que la fibrine endogène par fibrinolyse et phagocytose.

5.3. Données de sécurité préclinique

Quixil a été classé comme non-irritant suite au Test d'Irritation Cutanée Primaire, et légèrement irritant après le Test d'Irritation Oculaire. Le Test d'Ames sur le BAC et la Thrombine n'a pas révélé l'induction d'effets mutagènes.
Après application locale, l'absorption de la thrombine dans le plasma est lente et consiste principalement en produits de dégradation qui sont éliminés.
Aucun effet toxicologique dû au solvant et au détergent (TnBP et Triton X-100) utilisés en cours d'étape d'inactivation virale n'est attendu, puisque les niveaux résiduels sont inférieurs à 5µg/ml.
Des études effectuées sur le lapin, ont montré qu'un des constituants du Quixil, l'acide tranexamique, peut induire une neurotoxicité (lésions œdémateuses spongieuses) lorsqu'il est appliqué directement sur la dure-mère ou dans le liquide céphalo-rachidien. Il n'existe aucune dose sans effets nocifs.

6. Données pharmaceutiques

6.1. Liste des excipients

BAC:
Chlorhydrate d'arginineGlycine
Chlorure de sodium
Citrate de sodium
Chlorure de calcium
Eau pour préparations injectables

Solution de Thrombine:
Albumine humaine
Mannitol
Acétate de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments et doit toujours être appliqué avec le dispositif d'application fourni.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas -18°C. Conserver les flacons dans leur emballage extérieur à l'abri de la lumière. Ne pas recongeler.
Après décongélation, les flacons non ouverts peuvent être conservés entre + 2°C et + 8°C, à l'abri de la lumière jusqu'à 30 jours.
Lorsque les composants BAC et Thrombine ont été prélevés dans le dispositif d'administration, ils doivent être utilisés immédiatement.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Quixil consiste en un emballage extérieur contenant 2 flacons séparés (verre de type I) muni d'un bouchon en caoutchouc (type I) contenant chacun 1ml, 2 ml, 5 ml de solution (BAC et Thrombine respectivement) et un emballage contenant le dispositif d'application.
Le nécessaire d'application marqué CE contient un applicateur stérile à usage unique muni de deux seringues placé sur un plateau en PVC transparent scellé par un papier Tyvek pelable. Ce plateau scellé est emballé dans une coque en polyéthylène/papier et placé dans une boîte en carton.

6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

- **Décongélation**:

Les flacons doivent être décongelés selon l'une des procédures suivantes:
+2°C et +8°C (réfrigérateur): les flacons sont décongelés dans la journée, ou
+20°C et +25°C (température ambiante): les flacons sont décongelés dans l'heure, ou
+37°C (par ex. bain d'eau en utilisant des techniques aseptiques ou en réchauffant les flacons dans les mains): les flacons sont décongelés dans les 10 minutes et ne doivent pas être conservés à 37°C plus de 90 minutes.

- **Préparation (cf. Figure 1).**

L'emballage du nécessaire d'application contient un dispositif spécialement conçu pour appliquer le produit sur la surface à traiter, ainsi qu'un tube muni d'un filtre bactériologique de 0.2 µm destiné à être connecté à une prise d'air pour pulvériser Quixil, lorsque administré par vaporisation. Les dispositifs d'application sont stériles dans la mesure où l'emballage extérieur n'est ni ouvert, ni endommagé et sont à usage unique. La préparation de Quixil ne nécessite pas l'utilisation d'aiguilles.
Aspirer le contenu des deux flacons dans le dispositif d'administration, en suivant les instructions décrites sur la Figure 1.
Les deux seringues doivent contenir le même volume, et ne doivent pas contenir de bulles d'air.

- **Application au goutte à goutte**

En maintenant le bout de l'applicateur le plus près possible de la surface à traiter, sans pour autant toucher le tissu, appliquer au goutte à goutte sur la surface à traiter. Les gouttes doivent être bien séparées les unes des autres lorsqu'elles sortent de l'applicateur. Si le bout de l'applicateur est bouché, le bout du cathéter peut être coupé d'un demi-centimètre (0.5 cm.)

- **Application en vaporisation**

Quixil peut être vaporisé à l'aide de CO_2 sous pression ou d'air comprimé.

Connecter le tube court du dispositif d'administration sur la prise mâle luer-lock du tube de raccordement au gaz. Connectez la prise femelle luer-lock du tube de raccordement (muni de son filtre bactériologique) sur un régulateur de pression capable de délivrer une pression comprise entre 2 et 3 bars. Le régulateur de pression doit être utilisé conformément aux instructions du fabricant. Une pression de 2 à 2.5 bars doit être utilisée pour pulvériser le produit.
La distance entre l'applicateur et le tissu à traiter doit idéalement être comprise entre 10 et 15cm. Le produit est alors pulvérisé sur la surface du tissu par petits jets consécutifs (0.1 à 0.2ml) de façon à former une couche fine et uniforme. Quixil forme une couche fine transparente couvrant la surface d'application.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
La solution est claire ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser de solutions troubles ou contenant un dépôt.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Titulaire

OMRIX biopharmaceuticals S.A.
200 Chaussée de Waterloo
1640 Rhode-St-Genèse
Belgique

Exploitant

Ethicon S.A.S.
1 rue Camille Desmoulins
92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9

8. Présentations et numéros d'identification administrative

CIP 565 092-6 : 1ml de solution BAC en flacon (verre Type I) muni d'un bouchon en caoutchouc + 1ml de solution Thrombine en flacon (verre Type I) muni d'un bouchon en caoutchouc + dispositif d'administration. Boite de 1.

CIP 565 093-2 : 2ml de solution BAC en flacon (verre Type I) muni d'un bouchon en caoutchouc + 2ml de solution Thrombine en flacon (verre Type I) muni d'un bouchon en caoutchouc + dispositif d'administration. Boite de 1.

CIP 565 094-9 : 5ml de solution BAC en flacon (verre Type I) muni d'un bouchon en caoutchouc + 5ml de solution Thrombine en flacon (verre Type I) muni d'un bouchon en caoutchouc + dispositif d'administration. Boite de 1.

9. Date de la première autorisation/renouvellement de l'autorisation

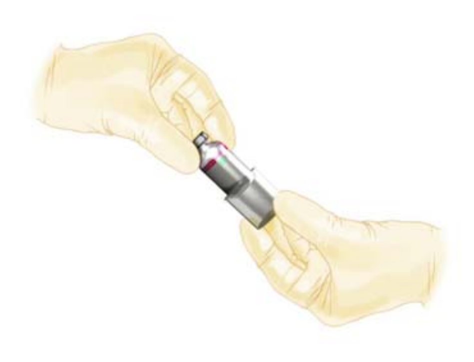
Date de la première autorisation: 11 février 2004

Date de renouvellement de l'autorisation: 27 juillet 2007

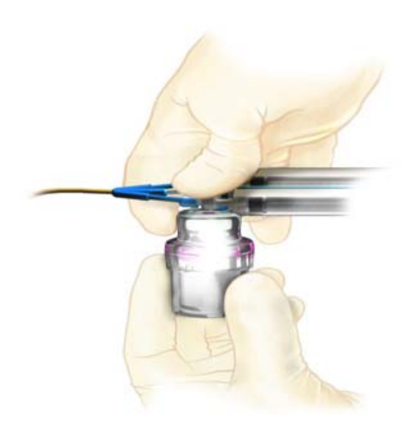
10. Date de mise à jour du texte

19 octobre 2005

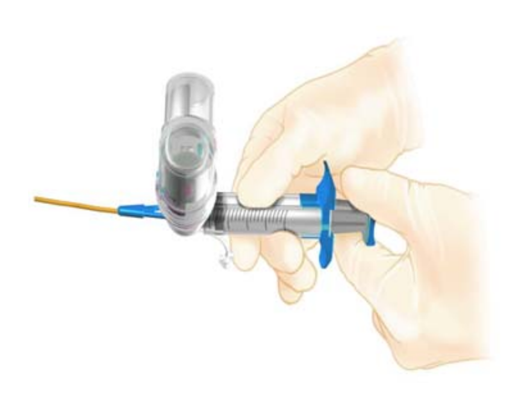
Figure 1. Instructions d'utilisation du dispositif d'application
Maintenir le système porte-seringue d'une main, et vérifier les pistons des deux seringues en les faisant glisser d'arrière en avant.



1. Insérer les deux flacons (BAC et Thrombine) dans les deux cupules stériles. Ces cupules doivent être manipulées stérilement.



2. Connecter un des deux flacons muni de sa cupule stérile à l'un des connecteurs du dispositif d'application (voir ci-dessus). Répéter l'opération avec le second flacon.



3. En tenant le corps de la seringue avec une main, retourner le dispositif porte-seringue, aspirer lentement et simultanément le contenu des deux flacons qui se font face. Si nécessaire, repousser les solutions dans les flacons et aspirer de nouveau pour évacuer l'air.



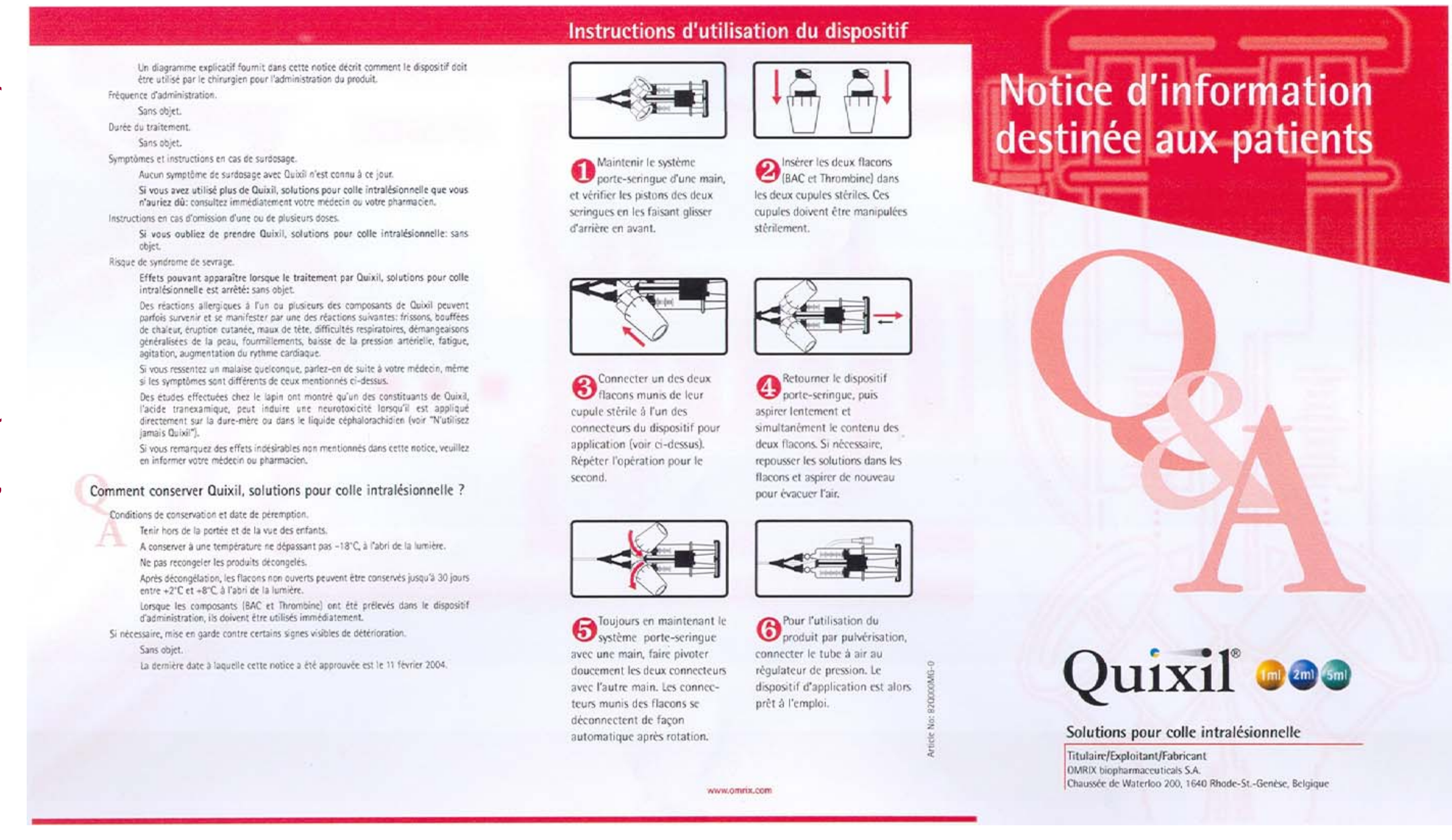
4. Toujours en tenant le système porte-seringue avec une main, faire pivoter doucement avec l'autre main, dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, les deux connecteurs. L'ensemble connecteur/flacon/cupule se déconnecte de façon automatique après rotation.





5.Pour l'utilisation du produit par pulvérisation, connecter la tubulure au régulateur de pression. Le dispositif d'application est alors prêt à l'emploi.

ANNEXE B : NOTICE D'UTILISATION DE QUIXIL (ANNEXE III B DU DOSSIER AMM)



Un diagramme explicatif fournit dans cette notice décrit comment le dispositif doit être utilisé par le chirurgien pour l'administration du produit.

Fréquence d'administration.

Sans objet.

Durée du traitement.

Sans objet.

Symptômes et instructions en cas de surdosage.

Aucun symptôme de surdosage avec Quixil n'est connu à ce jour.

Si vous avez utilisé plus de Quixil, solutions pour colle intralésionnelle que vous n'auriez dû: consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses.

Si vous oubliez de prendre Quixil, solutions pour colle intralésionnelle: sans objet.

Risque de syndrome de sevrage.

Effets pouvant apparaître lorsque le traitement par Quixil, solutions pour colle intralésionnelle est arrêté: sans objet.

Des réactions allergiques à l'un ou plusieurs des composants de Quixil peuvent parfois survenir et se manifester par une des réactions suivantes: frissons, bouffées de chaleur, éruption cutanée, maux de tête, difficultés respiratoires, démangeaisons généralisées de la peau, fourmillements, baisse de la pression artérielle, fatigue, agitation, augmentation du rythme cardiaque.

Si vous ressentez un malaise quelconque, parlez-en de suite à votre médecin, même si les symptômes sont différents de ceux mentionnés ci-dessus.

Des études effectuées chez le lapin ont montré qu'un des constituants de Quixil, l'acide tranexamique, peut induire une neurotoxicité lorsqu'il est appliqué directement sur la dure-mère ou dans le liquide céphalorachidien (voir "N'utilisez jamais Quixil").

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou pharmacien.

Comment conserver Quixil, solutions pour colle intralésionnelle ?

Conditions de conservation et date de péremption.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

A conserver à une température ne dépassant pas -18°C, à l'abri de la lumière.

Ne pas recongeler les produits décongelés.

Après décongélation, les flacons non ouverts peuvent être conservés jusqu'à 30 jours entre +2°C et +8°C à l'abri de la lumière.

Lorsque les composants (BAC et Thrombine) ont été prélevés dans le dispositif d'administration, ils doivent être utilisés immédiatement.

Si nécessaire, mise en garde contre certains signes visibles de détérioration.

Sans objet.

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le 11 février 2004.

Instructions d'utilisation du dispositif

1. Maintenir le système porte-seringue d'une main, et vérifier les pistons des deux seringues en les faisant glisser d'arrière en avant.
2. Insérer les deux flacons (BAC et Thrombine) dans les deux cupules stériles. Ces cupules doivent être manipulées stérilement.
3. Connecter un des deux flacons munis de leur cupule stérile à l'un des connecteurs du dispositif pour application (voir ci-dessus). Répéter l'opération pour le second.
4. Retourner le dispositif porte-seringue, puis aspirer lentement et simultanément le contenu des deux flacons. Si nécessaire, repousser les solutions dans les flacons et aspirer de nouveau pour évacuer l'air.
5. Toujours en maintenant le système porte-seringue avec une main, faire pivoter doucement les deux connecteurs avec l'autre main. Les connecteurs munis des flacons se déconnectent de façon automatique après rotation.
6. Pour l'utilisation du produit par pulvérisation, connecter le tube à air au régulateur de pression. Le dispositif d'application est alors prêt à l'emploi.

www.omrix.com

Article No: 82Q000MG-0

Notice d'information destinée aux patients

Q&A

Quixil® 1ml 2ml 5ml

Solutions pour colle intralésionnelle

Titulaire/Exploitant/Fabricant
OMRIX biopharmaceuticals S.A.
Chaussée de Waterloo 200, 1640 Rhode-St.-Genèse, Belgique

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament. Elle contient des informations importantes pour votre traitement.

Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez besoin de plus d'informations et de conseils, adressez-vous à votre pharmacien.

Si les symptômes s'aggravent ou persistent, consultez votre médecin.

Liste complète des substances actives et des excipients.

Les substances actives sont:

Pour la *solution I* (BAC), des protéines humaines coagulables* contenant principalement du fibrinogène et de la fibronectine: (40-60 mg/ml) et de l'acide tranexamique (85-105 mg/ml).

*quantité totale de protéines 60-80 mg/ml

Pour la *solution II* (Thrombine), la thrombine humaine (800-1200 IU/ml) et le chlorure de calcium (5.6-6.2 mg/ml).

Les autres composants sont pour la:

Solution de BAC: le chlorhydrate d'arginine, la glycine, le chlorure de sodium, le citrate de sodium, le chlorure de calcium, l'eau pour préparations injectables.

Solution de Thrombine: l'albumine humaine, le mannitol, l'acétate de sodium, l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Quixil, solutions pour colle intralésionnelle et dans quels cas est-il utilisé ?

Forme pharmaceutique et contenu ; classe pharmacothérapeutique.

Quixil se présente sous la forme de solutions pour colle intralésionnelle pour application locale par vaporisation simultanée sur les tissus (en flacon de 1, 2 ou 5 ml de solution I et II avec un dispositif d'application. Boite de 1).

Indications thérapeutiques.

Quixil est indiqué comme traitement d'appoint pour améliorer l'hémostase et réduire les saignements per et post-opératoires, ainsi que les suitements diffus, au cours des interventions suivantes:

Chirurgie hépatique telle que résection hépatique et transplantation hépatique.

Chirurgie orthopédique telle que le remplacement total de hanche et de genou.

Quelles sont les informations nécessaires avant d'utiliser Quixil, solutions pour colle intralésionnelle ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament.

Sans objet.

Interactions avec les aliments et les boissons.

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement.

Grossesse – Allaitement

En l'absence d'études relatives à l'emploi de Quixil ou de l'allaitement, ce produit ne sera utilisé chez la femme enceinte ou en période d'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.

Sportifs.

Sans objet.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Conduite de véhicules et utilisation de machines:

Il n'existe aucune donnée suggérant que Quixil ait un effet sur l'aptitude à conduire ou sur l'utilisation de machines.

Liste des excipients à effet notoire.

Sans objet.

Interaction avec d'autres médicaments.

Utilisation d'autres médicaments:

Aucune étude formelle d'interaction n'a été réalisée. Tout comme les produits comparables ou les solutions de thrombine, la colle peut être dénaturée après exposition à des solutions contenant de l'alcool, de l'iode ou des métaux lourds (ex: solutions antiseptiques). La majeure partie de ces carburants doit être éliminée avant l'application de la colle.

Veuillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

Comment utiliser Quixil, solutions pour colle intralésionnelle ?

Instructions pour usage.

Décongélation

Les flacons doivent être décongelés selon l'une des procédures suivantes:

- Entre +2°C et +8°C (réfrigérateur): les flacons sont décongelés dans la journée.
- Entre +20°C et +25°C (température ambiante): les flacons sont décongelés dans l'heure.
- Dans un appareil de décongélation OMRIX pré-fixé à +37°C: les flacons sont décongelés en 10 minutes et ne doivent pas rester plus de 90 minutes à +37°C.

Préparation (cf. Figure 1).

La boîte du nécessaire d'application contient un dispositif spécialement conçu pour administrer le produit sur la surface à traiter, et un tube destiné à être connecté à une prise d'air pour pulvériser Quixil. La prise d'air est munie d'un filtre bactériologique de 0.2 µm.

Le dispositif d'application à usage unique est stérile dans la mesure où l'emballage n'est ni ouvert, ni endommagé.

Aspirez le contenu des deux flacons dans le dispositif d'administration, en suivant les instructions décrites sur la Figure 1 (en dernière page).

Les deux seringues doivent contenir le même volume, et ne doivent pas contenir de bulles d'air.

Méthode d'application goutte à goutte

Gardez le bout de l'applicateur le plus près possible de la surface à traiter, mais sans pour autant toucher le tissus, et appliquez au goutte à goutte. Les gouttes doivent être bien séparées les unes des autres lorsqu'elles sortent de l'applicateur. Si le bout de l'applicateur est bouché, coupez le bout du cathéter d'un demi centimètre (0.5 cm).

Méthode d'application en vaporisation (2ml et 5ml uniquement)

Connectez le tube à air du dispositif d'administration sur la prise mâle du tube à air de raccordement. Connectez la prise femelle du tube de raccordement (muni de son filtre bactériologique) sur un régulateur de pression capable de délivrer une pression comprise entre 2 et 3 bars.

Le régulateur de pression doit être utilisé conformément aux instructions du fabricant. Une pression de 2 à 2,5 bars doit être utilisée pour pulvériser le produit.

La distance entre l'applicateur et le tissu à traiter est idéalement comprise entre 10 et 15 cm. Le produit est alors pulvérisé sue la surface du tissu par petits jets consécutifs (0,1 à 0,2 ml) de façon à former une couche fine et uniforme.

Quixil ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments et doit toujours être appliqué avec les accessoires fournis.

Contre-indications.

N'utilisez jamais Quixil, solutions pour colle intralésionnelle:

Quixil est contre-indiqué:

- Chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux produits sanguins d'origine humaine ou à l'un des constituants de la préparation.
- En cas de neurochirurgie ou toute chirurgie où un contact avec la dure-mère ou le liquide céphalo-rachidien est prévu, ceci en raison d'un risque d'œdème cérébral et de convulsion.
- Chez les patients souffrant d'un saignement important d'origine artérielle ou veineuse.

Précautions d'emploi ; mise en garde spéciales.

- Les zones adjacentes doivent être protégées avant l'administration de Quixil.
- Quixil doit être appliqué uniquement localement et ne doit pas être administré en intravasculaire.

Le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être définitivement exclu lorsque sont administrés des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain. Ceci s'applique également à des agents qui pourraient engendrer une maladie et dont la nature est jusqu'ici inconnue.

Ce risque est cependant limité par:

- de stricts contrôles effectués lors de la sélection des dons par un entretien médical avec les donneurs et la réalisation de tests de dépistage des principaux marqueurs viraux sur chaque don;
- la recherche du matériel génomique du virus de l'hépatite C sur les mélanges de plasma;
- le procédé de préparation de ce produit, qui inclut des étapes d'élimination et/ou d'inactivation des virus, dont l'efficacité a été établie au moyen d'études de validation virale.

L'efficacité de l'élimination et/ou de l'inactivation virale reste cependant limitée vis-à-vis de certains virus (virus non-enveloppés) particulièrement résistants.

Quixil peut être administré en utilisant du gaz pressurisé (N_2 ou CO_2) ou de l'air comprimé. Ce mode d'application présente un risque potentiel d'emphysème gazeux, de rupture du tissu, ou d'embolisme gazeux. Des précautions particulières seront prises afin d'éviter l'apparition de ces complications.

Un des stabilisants du BAC, l'acide tranexamique, possède des propriétés antifibrinolytiques. Des études animales ont démontré que seulement de faibles quantités d'acide tranexamique sont résorbées dans le sang et que l'acide tranexamique est rapidement excrété. Cependant, une attention particulière sera attribuée aux patients chez qui les fibrinolytiques sont contre-indiqués.

Posologie.

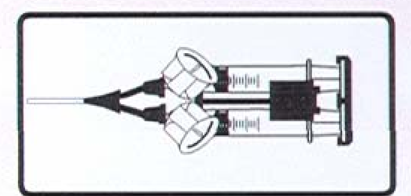
La quantité de Quixil nécessaire dépend de la surface à traiter lors de l'opération. Quixil sera appliqué goutte à goutte ou pulvérisé par petites quantités de 0,1 – 0,2 ml, afin de favoriser la formation instantanée d'une couche fine et homogène de fibrine. Suite à cette première application, dans le cas où les saignements ne sont pas complètement stoppés, une seconde application de Quixil devra être réalisée.

Mode et/ou voie(s) d'administration.

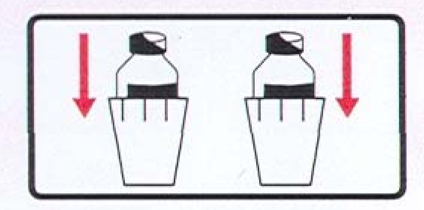
Au cours de l'opération, Quixil sera appliqué goutte à goutte ou pulvérisé sur la section du foie ou des os, à l'aide du dispositif d'application. Ce dispositif permet de pulvériser, en quantité égale et au même moment, les deux composants de Quixil, assurant ainsi le mélange parfait des deux composants, nécessaire à son efficacité maximale.

ANNEXE C : NOTICE D'UTILISATION DU DISPOSITIF D'APPLICATION

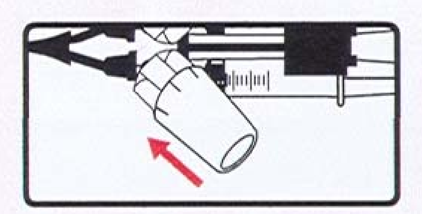
Instructions d'utilisation du dispositif



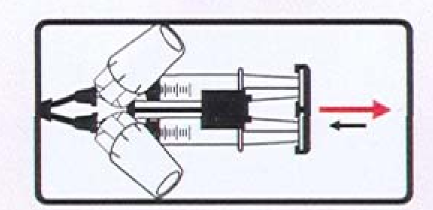
1 Maintenir le système porte-seringue d'une main, et vérifier les pistons des deux seringues en les faisant glisser d'arrière en avant.



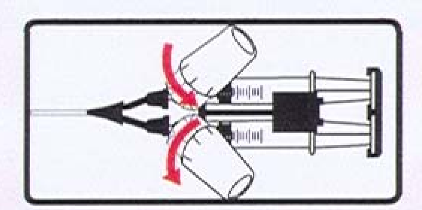
2 Insérer les deux flacons (BAC et Thrombine) dans les deux cupules stériles. Ces cupules doivent être manipulées stérilement.



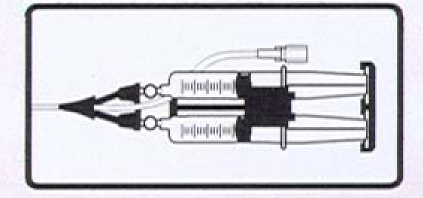
3 Connecter un des deux flacons munis de leur cupule stérile à l'un des connecteurs du dispositif pour application (voir ci-dessus). Répéter l'opération pour le second.



4 Retourner le dispositif porte-seringue, puis aspirer lentement et simultanément le contenu des deux flacons. Si nécessaire, repousser les solutions dans les flacons et aspirer de nouveau pour évacuer l'air.



5 Toujours en maintenant le système porte-seringue avec une main, faire pivoter doucement les deux connecteurs avec l'autre main. Les connecteurs munis des flacons se déconnectent de façon automatique après rotation.



6 Pour l'utilisation du produit par pulvérisation, connecter le tube à air au régulateur de pression. Le dispositif d'application est alors prêt à l'emploi.

ANNEXE D : NOTICE D'UTILISATION DU REGULATEUR DE PRESSION

Le régulateur de pression s'emploie avec le dispositif d'application des solutions pour colle intralésionnelle de la société OMRIX.

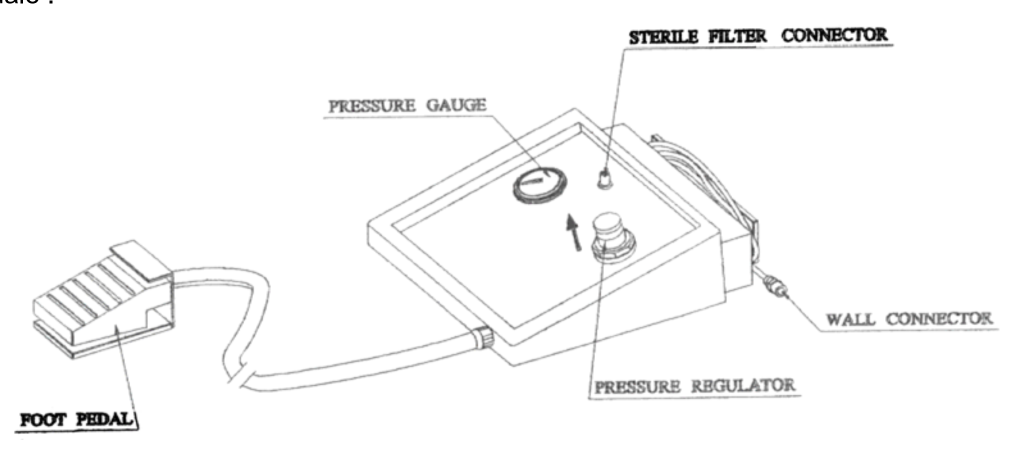
Le régulateur de pression permet la vaporisation des solutions pour colle intralésionnelle au moyen du dispositif d'application adapté.

Afin de garantir la sécurité et le bon fonctionnement de l'appareil, veuillez lire attentivement la notice d'utilisation ainsi que les précautions d'usage avant d'utiliser le régulateur de pression.

Une pression de 2,0 à 3,0 bars doit être utilisée pour pulvériser les solutions pour colle intralésionnelle. Pour de plus amples informations au sujet du type de gaz à utiliser et de la pression recommandée, veuillez consulter la notice des solutions pour colle intralésionnelle.

Le régulateur de pression permet de :
- Régler la pression du gaz obtenu via une prise murale ou une bouteille sous pression afin d'obtenir la pression recommandée.
- Vaporiser le gaz en appuyant sur la pédale.

Le régulateur de pression est un système pneumatique composé des éléments suivants (voir diagramme):
1- Tuyau de raccordement d'entrée qui se connecte à une arrivée de gaz (prise murale ou bouteille sous pression.)
2- Bouton de réglage de la pression.
Manomètre.
3- Prise mâle permettant de connecter le dispositif d'application au régulateur de pression via le tube à air de raccordement.
4- Pédale .





MODE D'EMPLOI

Avant tout, s'assurer que la prise du tuyau de raccordement d'entrée du régulateur de pression est compatible avec la prise de la source de gaz sous pression.

1. Placer le régulateur de pression sur le sol de façon à ce qu'il ne gêne pas l'équipe médicale.
2. Placer la pédale sur le sol, à portée du chirurgien.
3. Connecter le tuyau de raccordement d'entrée à une source de gaz sous pression. La pression maximale de l'arrivée de gaz ne doit pas dépasser 9 bars.
4. Tirer sur le bouton de réglage de la pression et le faire tourner jusqu'à ce que la pression indiquée sur le cadran se situe entre 2,0 et 3,0. (La pression recommandée pour vaporiser les solutions pour colle intralésionnelle est de 2,0 à 2,5 bars.)
   Remarque: Il est déconseillé de régler la pression indiquée sur le cadran en faisant tourner le bouton dans le sens contraire à celui des aiguilles d'une montre. Il vaut mieux régler la pression en-

deçà du point de réglage souhaité et faire tourner le bouton dans le sens des aiguilles d'une montre.
5. Appuyer sur la pédale afin de faire circuler le gaz jusqu'à la prise mâle du régulateur de pression et faire circuler le gaz pendant 15 secondes. Pour cesser, relâcher la pédale.
6. Appuyer sur le bouton de réglage de la pression afin de bloquer le régulateur de pression sur la pression souhaitée.
7. L'emballage extérieur du nécessaire d'application contient un tube muni d'un filtre stérilisant de 0,22µm. Connecter la prise femelle du tube de raccordement (muni de son filtre bactériologique) sur la prise mâle située sur le tableau du régulateur de pression.
(Remarque : la notice d'utilisation du nécessaire d'application des solutions pour colle intralésionnelle est insérée dans l'emballage du nécessaire.)
8. Le système est maintenant prêt à l'emploi.
9. Appuyer doucement sur la pédale afin de faire circuler le gaz dans le dispositif d'application des solutions pour colle intralésionnelle. Pour cesser de vaporiser, relâcher la pédale.

PRECAUTIONS D'USAGE

⚠ Ne pas dépasser 3 bars sur le cadran de contrôle

⚠ S'assurer que le tuyau de raccordement ne gêne pas l'équipe médicale

⚠ Conserver le régulateur de pression à l'abri de toute projection de liquide.

⚠ Après usage, nettoyer le régulateur de pression avec un chiffon imbibé d'un mélange d'eau chaude et d'un détergent approprié.

⚠ Remplacer le dispositif d'application et son tube de raccordement après chaque opération.

SPECIFICATIONS TECHNIQUES

Réglage manuel de la pression du gaz
Pour des pressions jusqu'à 3 bars
Connecteur et tuyau de raccordement pour la source d'arrivée.
Prise mâle de raccordement au dispositif d'application en acier inoxydable.
En cas de problème ou de questions concernant le fonctionnement du régulateur de pression, veuillez nous contacter :

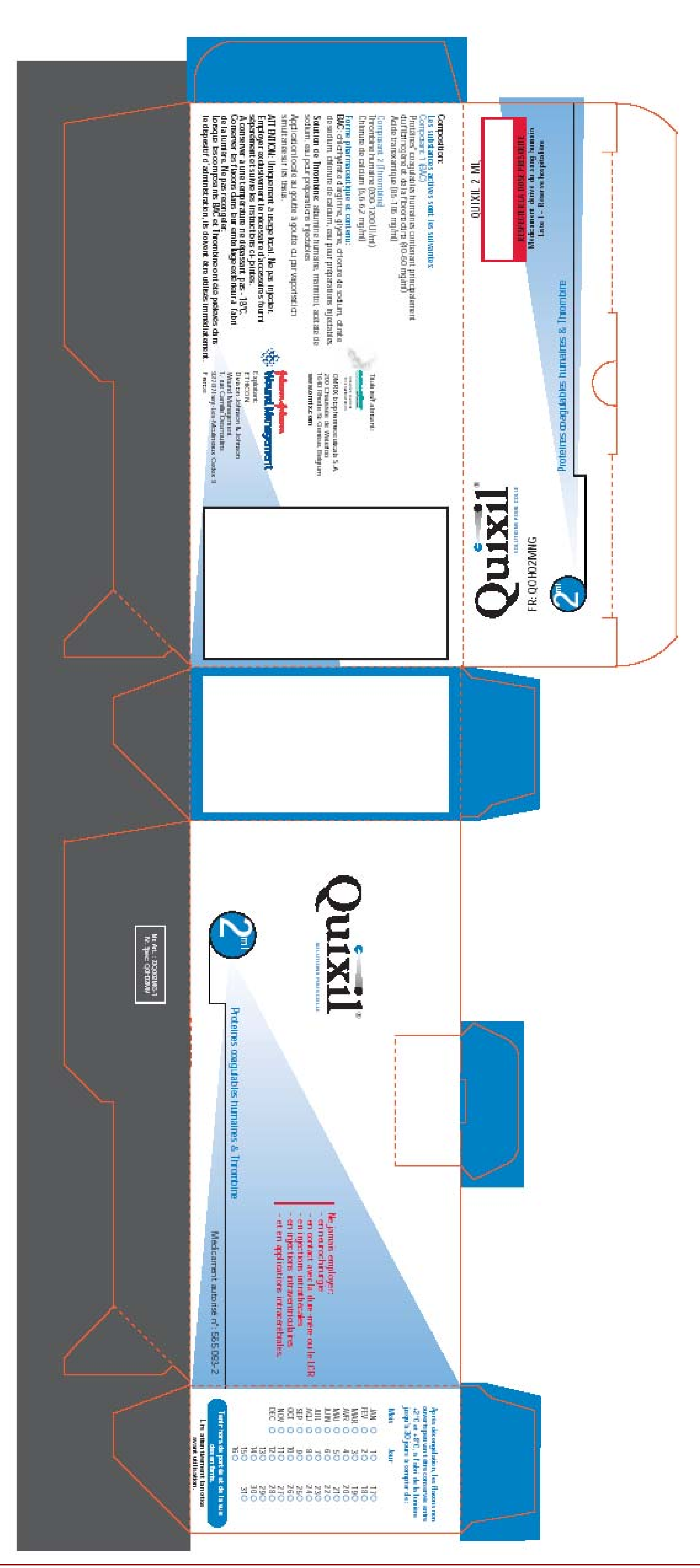
Distribué par :
OMRIX biopharmaceuticals S.A.
200 Chaussée de Waterloo
1640 Rhode -St. Genèse, Belgium.
Tel: + 32 2 359 91 23
Fax: + 32 2 359 91 49

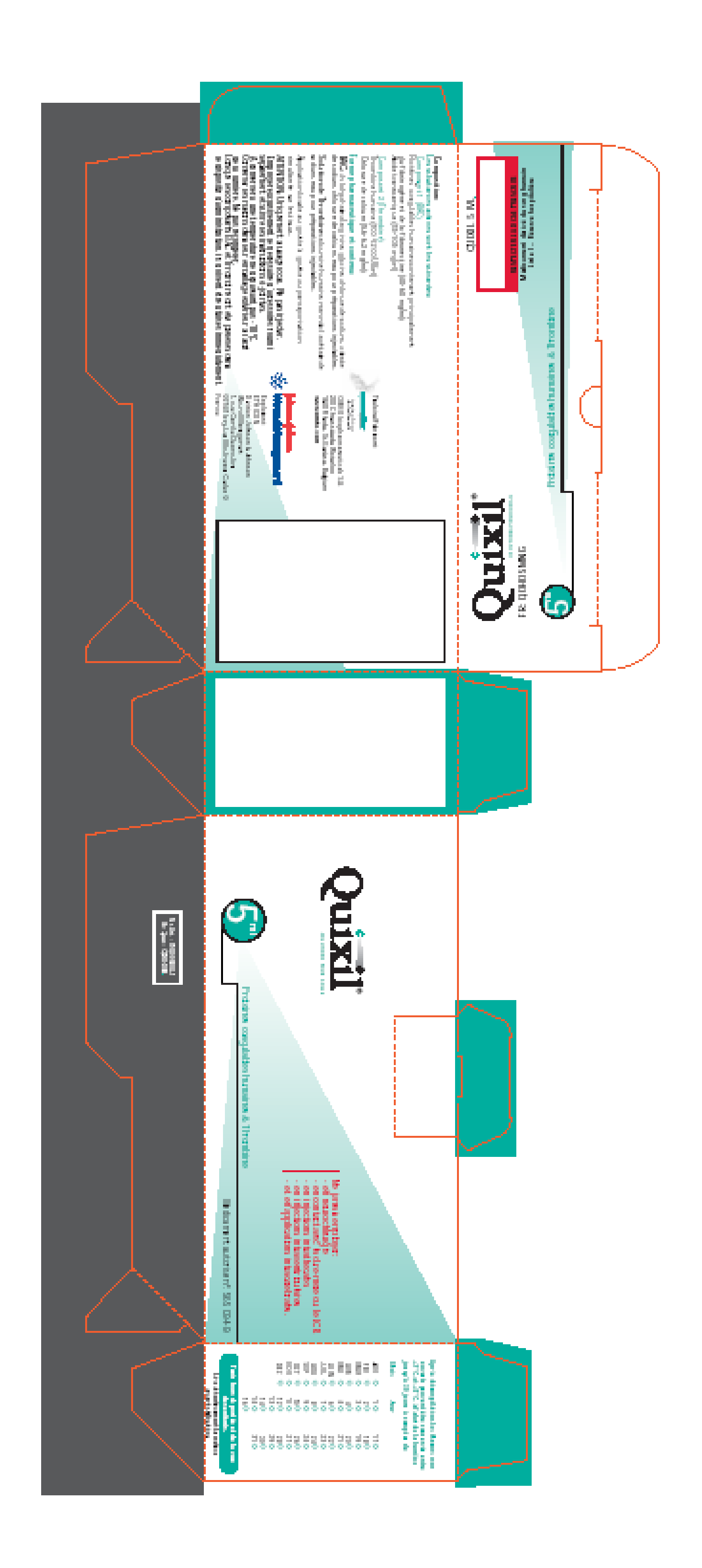
MDD – Représentant en Europe
Mednet GmbH,
Eschstrasse 19
48167 Munster, Allemagne
Tél : +49 2506 86440
Fax : +49 2506 864422

Produit par :
Medimop Medical Projects Ltd.
4 Hayezira St. P.O.B 2499
Ra'anana 43000, Israel
Tel: + 972 9 7485940
Fax: +972 9 7485916
Art. Nr.: 81J000ZG-0

REV. C 6/2004

ANNEXE E : CONDITIONNEMENT SECONDAIRE DES FLACONS (ANNEXE III A DU DOSSIER AMM)




Quixil

ANNEXE F : AVIS DE LA COMMISSION DE TRANSPARENCE DU 19 MAI 2004

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE REPUBLIQUE FRANÇAISE

AVIS DE LA COMMISSION

19 mai 2004

QUIXIL, solutions pour colle intralésionnelle
Flacons de 2 x 1 ml, boîte de 1
Flacons de 2 x 2 ml, boîte de 1
Flacons de 2 x 5 ml, boîte de 1

Laboratoires OMRIX BIOPHARMACEUTICALS

(colle de fibrine)

Kit : emballage extérieur contenant 2 composants dans des flacons séparés, le BAC et la thrombine, et les accessoires :

- solution I (BAC : Biological Active Component) : protéines humaines coagulables contenant principalement du fibrinogène et de la fibronectine, et de l'acide tranéxamique
- solution II (thrombine humaine et chlorure de calcium)

Liste I – Réserve hospitalière.

Date de l'AMM : 11 février 2004
(procédure d'enregistrement : reconnaissance mutuelle).

Motif de la demande : inscription Collectivités

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

(colle de fibrine)

Kit : emballage extérieur contenant 2 composants dans des flacons séparés, le BAC et la thrombine, et les accessoires :

- solution I (BAC) : protéines humaines coagulables contenant principalement du fibrinogène et de la fibronectine, et de l'acide tranéxamique
- solution II (thrombine humaine et chlorure de calcium)

1.2. Originalité

QUIXIL est une colle de fibrine dérivée du plasma et comprenant deux composants distincts, mélangés lors de l'application. Le premier composant est une solution concentrée de protéines plasmatiques coagulables contenant du fibrinogène, de la fibronectine et d'autres protéines plasmatiques en petite quantité (comme par exemple du Facteur XIII, Facteur de Willebrand…), le second composant est une solution de thrombine contenant du $CaCl_2$.
Lorsque ces deux composants sont combinés, ils coagulent instantanément en reproduisant la phase finale de la cascade de la coagulation.
L'acide tranéxamique inhibe la dégradation protéolytique de la fibrine.

Contrairement aux autres colles de fibrine (BERIPLAST et TISUCOL KIT), QUIXIL ne contient pas d'aprotinine.

QUIXIL doit être conservé au congélateur (-18°C). Après décongélation, les flacons non ouverts de QUIXIL peuvent être conservés jusqu'à 30 jours entre 2°C et 8°C. Lorsque les composants (BAC et Thrombine) ont été prélevés dans le dispositif d'administration, ils doivent être utilisés immédiatement.
Après reconstitution, les autres colles de fibrine sont stables durant 4h (TISSUCOL KIT) et jusqu'à 24h (BERIPLAST), quoique leur utilisation immédiate soit recommandée.

1.3. Indications

QUIXIL est indiqué comme traitement d'appoint pour améliorer l'hémostase et réduire les saignements per et post-opératoires, ainsi que les suintements diffus, au cours des interventions suivantes :

1. chirurgie hépatique telle que la résection hépatique et la transplantation hépatique ;
2. chirurgie orthopédique telle que le remplacement total de hanche et de genou.

2

1.4. Posologie

La quantité de QUIXIL nécessaire dépend de la surface à traiter. QUIXIL doit être appliqué goutte àgoutte ou vaporisé sur les tissus par petites quantités (0,1 – 0,2 ml) afin de favoriser la formation d'une couche fine homogène. Si l'effet hémostatique est insuffisant après cette première application, une seconde application devra être réalisée.

Adultes: la dose habituelle est de 5 à10 ml de produit reconstitué. Il est recommandé de ne pas administrer plus de 20 ml.

En chirurgie hépatique,
Nourrissons: la dose maximale recommandée est de 5 ml du produit reconstitué;
Enfants: la dose maximale recommandée est de 10 ml du produit reconstitué.

En chirurgie orthopédique, on ne dispose pas de données suffisantes pour recommander l'usage de QUIXIL chez des patients de moins de 18 ans.

Administration
Les deux composants (BAC et Thrombine) doivent être décongelés puis appliqués directement sur la surface à traiter. Un nécessaire d'administration conçu à cet effet est fourni avec le produit. Ce dispositif permet l'administration simultanée d'une quantité équivalente de BAC et de Thrombine, garantissant ainsi le mélange extemporané des deux composants, point essentiel pour donner à la colle de fibrine intralésionnelle une efficacité optimale.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2003)

B :	Sang et Organes hématopoï étiques
B02 :	Antihémorragiques
B02B :	Vitamine K et autres hémostatiques
B02BC :	Hémostatiques locaux

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Ce sont les autres colles chirurgicales humaines (colles de fibrine) :
- TISSUCOL KIT, poudres, solution et solvant pour colle intralésionnelle
- BERIPLAST, poudres et solvants pour colle

2.2.2 Evaluation concurrentielle
Les deux médicaments de comparaison sont inscrits uniquement aux collectivités.
Le dernier inscrit est : TISSUCOL KIT, poudres, solution et solvant pour colle intralésionnelle.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont :
- les gazes et compresses résorbables
- Divers hémostatiques généraux.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les résultats de 7 études cliniques sont fournis :
- 3 études réalisées en chirurgie du foie, dont une comparative, non randomisée, versus une autre colle de fibrine (TISSUCOL KIT) ; une étude versus traitement hémostatique sans colle de fibrine (électrocautérisation, sutures notamment) ; et une étude non comparative.
- 4 études réalisées en chirurgie orthopédique, toutes versus traitement standard.

Cinq de ces études ont été retenues. N'ont, en effet, pas été prises en compte :
- l'étude ouverte OFI LIV002 UK, non comparative, ayant porté sur de faibles effectifs
- l'étude de recherche de dose et de faisabilité OFI THR005 UK.

3.1 Efficacité

3.1.1 Etudes réalisées en chirurgie du foie :

- Etude OFI LIV 003 B (transplantation hépatique)

Objectif : Evaluer l'efficacité, en termes de réduction des pertes sanguines per et post-opératoires, de QUIXIL en comparaison d'une autre colle de fibrine (TISSUCOL KIT) chez des patients bénéficiant d'une transplantation hépatique (résection donneur vivant). Un objectif secondaire a été d'évaluer la qualité de l'hémostase obtenue. La survenue des effets indésirables et le statut sérologique des patients ont été également suivis pendant l'intervention chirurgicale et au décours.

Méthodologie
Les patients sélectionnés étaient des couples donneur/receveur. Les 8 premiers patients sélectionnés pour recevoir QUIXIL étaient des adultes donneurs, de sorte que 8 adultes ont été traités par QUIXIL avant que des enfants receveurs ne le soient.

Type d'étude : étude de phase II comparative, non randomisée, ouverte.

Traitements
- Le groupe contrôle a reçu TISSUCOL KIT, à raison de 1 à 2 ml/100 cm2 de surface à traiter.
- La colle de fibrine (QUIXIL) a été appliquée sur le site opératoire, à la posologie de 1 à 2 ml/100 cm2 de surface à traiter.

4

Les deux colles de fibrine ont été déposées sur le site opératoire à raison de 1 à 2 applications.

Critère de jugement principal : réduction des saignements per et post-opératoires.
Les saignements per–opératoires ont été évalués entre le début de l'intervention et l'application des colles de fibrine, puis jusqu'à la fermeture du site opératoire.
L'évaluation a été réalisée durant l'intervention chirurgicale et immédiatement après à J1, J2, entre J2 et J7 et entre J12 et J15.

Critères secondaires d'efficacité, appréciant la qualité de l'hémostase notamment :
La qualité de l'hémostase a été appréciée par l'investigateur qui l'a classée en 3 niveaux : aucun saignement, hémostase suffisante (saignements mineurs aisément contrôlables par des méthodes hémostatiques classiques), hémostase insuffisante (nécessitant la poursuite d'un traitement).
- aspect du liquide drainage (bile et sang) : noté durant les 7 jours qui ont suivi l'intervention, toutes les 12 heures, puis chaque jour jusqu'au retrait du drain.
- évolution du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite ;
- besoins transfusionnels.

Critères secondaires de sécurité d'emploi, notamment :
La tolérance a été évaluée sur l'incidence des effets indésirables, incluant les complications post-opératoires, et l'étude des marqueurs de séroconversion viraux (HIV, hépatite, CMV et parvovirus B 19), 3 et 6 mois après l'intervention.

Résultats

- 34 patients (17 paires) ont été inclus parmi lesquels 33 patients ont été traités (16 patients du groupe QUIXIL et 17 patients du groupe TISSUCOL).

Critère de jugement : la comparaison d'efficacité avec le TISSUCOL KIT a porté sur les 34 patients inclus et n'a pas montré de perte sanguine significativement différente entre les deux produits comparés, tant chez les donneurs que chez les receveurs, en per et post-opératoire.

Critères secondaires :
- L'hémostase à 10 minutes (échelle de qualité évaluée par le chirurgien) a été jugée de meilleure qualité pour les patients du groupe QUIXIL par rapport à ceux du groupe TISSUCOL KIT (p = 0,009) : aucun saignement n'a été observé chez les 17 patients du groupe QUIXIL et chez 11 des 17 patients du groupe TISSUCOL KIT. Les 6 autres patients ayant reçu TISSUCOL KIT ont présenté une hémostase qualifiée de « correcte » à 10 min.

Les volumes de colle de fibrine appliqués (2 à 5 ml/ 100 cm2 de surface à traiter) ont été plus élevés que ceux prévus par le protocole. L'évolution des taux d'hémoglobine et de l'hématocrite et les besoins transfusionnels n'ont pas différé entre les deux groupes de traitement.

Aucun patient n'a présenté d'événement indésirable grave lié au traitement dans le groupe QUIXIL. Dans le groupe TISSUCOL, deux événements indésirables graves potentiellement liés au traitement ont été rapportés : un abcès et un saignement intra-abdominal persistant.

Les IgG CMV se sont positivées chez un patient du groupe QUIXIL et 2 du groupe TISSUCOL, et les Ac anti-HAV chez un patient du groupe TISSUCOL.

- Etude Q LIV 008 US (résections hépatiques)

Objectif : Evaluer l'efficacité de QUIXIL, en termes de réduction du temps d'obtention de l'hémostase, en comparaison à un traitement hémostatique sans colle de fibrine, chez des patients opérés d'une résection hépatique. La survenue des effets indésirables et la sécurité virale ont été évaluées jusqu'à 6 semaines après l'intervention.

Méthodologie
Type d'étude : étude multicentrique comparative, randomisée en groupes parallèles, en simple aveugle. La randomisation a été stratifiée sur le chirurgien.

Traitements
- Le groupe témoin a reçu un traitement utilisant un ou plusieurs produits hémostatiques (sans colle de fibrine), tel(s) que celui (ceux) habituellement utilisé(s) par le chirurgien.
- La colle de fibrine (QUIXIL) a été appliquée sur le site opératoire, en couche mince, à une ou plusieurs reprises dans la limite d'une quantité totale de 10 ml de produit. Une période d'observation d'une minute à la recherche des saignements était respectée entre deux applications.

Le chirurgien pouvait recourir, si nécessaire, à un autre traitement (pression, suture, électro-cautérisation) sur des zones ponctuelles.

Critère de jugement principal : temps nécessaire pour obtenir l'hémostase, définie comme l'absence de saignement à la surface du foie durant 1 minute.

Critères secondaires d'efficacité :
- proportion de patients ayant eu au moins une complication définie par une ré-intervention, un diagnostic d'épanchement abdominal, l'aspect bilieux d'un liquide de drainage s'écoulant durant 1 jour au moins après l'intervention,
- durée de l'intervention et durée du drainage,
- durée de l'hospitalisation
- perte sanguine survenant entre l'application des agents hémostatiques et la fermeture de l'abdomen,
- besoins transfusionnels,
- présence d'un épanchement abdominal,
- durée d'écoulement de bile à travers le drain,
- perte sanguine totale durant l'intervention,
- évolution du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite.

Critères secondaires de sécurité d'emploi : nature et incidence de survenue des effets indésirables et suivi de la sérologie virale (HIV, CMV, …) dans les 6 semaines suivant l'intervention.

Résultats

121 patients âgés de plus de 18 ans ont été inclus, randomisés et évalués : 58 dans le groupe QUIXIL et 63 dans le groupe contrôle.

Critère de jugement principal : le temps nécessaire pour obtenir l'hémostase à la surface du foie a été plus court dans le groupe QUIXIL (5,3 min) que dans le groupe témoin (7,7 min). Une réduction de 2,4 minutes en faveur de QUIXIL a été observée (p = 0,01). Ces résultats ont varié en fonction des chirurgiens, notamment en fonction de la quantité de produits appliqué et du moment de l'application.

Critères secondaires d'efficacité :

- La proportion de patients ayant eu un épanchement abdominal a été plus faible dans le groupe QUIXIL (3,4%) que dans le groupe témoin (14,3%), p = 0,037.
- La proportion de patients ayant présenté au moins une complication a été plus faible dans le groupe QUIXIL (17,2%) que dans le groupe témoin (36,5%), p= 0,014.
- Aucune différence n'a été observée entre les groupes en ce qui concerne les autres critères d'efficacité secondaires.

Critères secondaires de tolérance :

- En ce qui concerne les effets indésirables, les données présentées ne permettent pas de conclure à une tolérance globale différente entre les 2 groupes.
- Aucun des événements indésirables graves observés (chez 12 patients du groupe QUIXIL et 16 patients du groupe témoin) n'a été considéré comme lié àla prise des traitements évalués.
- Aucune séroconversion n'a été notée.
- Aucun des 7 décès survenus (dont un dans le groupe QUIXIL) n'a été imputé au traitement.

3.1.2 Etudes réalisées en chirurgie orthopédique :

3.1.2.1 PROTHESE TOTALE DE HANCHE

- Etude Q THR 009 US

Objectif : Evaluer l'efficacité, en termes de réduction des pertes sanguines, de QUIXIL en comparaison d'un traitement hémostatique sans colle de fibrine, chez des patients bénéficiant de la pose d'une prothèse totale de hanche. Secondairement, cette étude a évalué l'impact du traitement sur l'évolution des taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, et les besoins transfusionnels. L'incidence de survenue et la nature

7

des effets indésirables et la sécurité virale ont été suivies jusqu'à 2 semaines après l'intervention.

Méthodologie
Type d'étude : étude multicentrique comparative, randomisée, en simple aveugle. La randomisation a été stratifiée sur le chirurgien. Chaque chirurgien a pu s'entraîner à l'utilisation du produit avant que ne débute la période d'inclusion.

Traitements
- Le groupe témoin a reçu un traitement hémostatique basé sur une cautérisation avec diathermie et ligature.
- La colle de fibrine (QUIXIL) a été appliquée sur le site opératoire, dans la limite d'une quantité totale de 10 ml de produit.

Critère de jugement principal : volume total (per et post-opératoire) des pertes sanguines. Une réduction des pertes de 250 ml était considérée comme cliniquement significative.

Critères secondaires d'efficacité :
- perte sanguine post-opératoire,
- perte sanguine per-opératoire,
- besoins transfusionnels (unités de sang et produits sanguins renfermant de l'hémoglobine),
- durée de l'intervention,
- durée de l'hospitalisation.

Critères secondaires de sécurité d'emploi :
- survenue des événements indésirables jusqu'à 2 semaines après l'intervention et suivi de la sérologie virale à 3 et 6 mois.

Résultats

81 patients âgés de plus de 18 ans ont été inclus, randomisés et évalués : 38 dans le groupe QUIXIL et 43 dans le groupe contrôle.

Critère de jugement : il n'a pas été observé de diminution moyenne des pertes sanguines de plus de 250 ml à l'issue de la période d'évaluation.
Néanmoins, une réduction de 197 ml (23,5 %) de la perte moyenne totale de sang a été notée en faveur du groupe QUIXIL par rapport au groupe témoin, p = 0,0071.

Critères secondaires :
- Une réduction des pertes sanguines per-opératoires et post-opératoires a été observée en faveur du groupe QUIXIL.
- Les besoins transfusionnels, l'évolution du taux d'hémoglobine et la durée de l'hospitalisation n'ont pas différé significativement entre les deux groupes.

En ce qui concerne les effets indésirables, les données présentées ne permettent pas de conclure à une tolérance globale différente entre les 2 groupes.

3.1.2.2 PROTHESE TOTALE DU GENOU

- Etude OFI TKR 001 IL
(étude de phase II)

Objectif : Evaluer la survenue des effets indésirables de QUIXIL en comparaison à un traitement hémostatique sans colle de fibrine, chez des patients bénéficiant d'une prothèse totale de genou.

Type d'étude : étude multicentrique comparative, randomisée en groupes parallèles, en simple aveugle.

Traitements
- Le groupe témoin n'a reçu aucun traitement hémostatique local, l'hémostase étant contrôlée par la technique chirurgicale.
- La colle de fibrine (QUIXIL) a été appliquée sur le site opératoire, dans la limite d'une quantité totale de 15 ml de produit.

Critère de jugement principal :
- Survenue des effets indésirables sur une période allant jusqu'à 6 mois.

Critères secondaires d'efficacité :
- perte sanguine post-opératoire (jusqu'au retrait du drain),
- perte sanguine per-opératoire,
- besoins transfusionnels,
- évolution des taux d'hémoglobine et de l'hématocrite,
  - survenue d'hématome
  - évolution du statut sérologique (recherche d'antigène HBs, recherche d'anticorps : anti-HIV, anti-HBV, anti-HCV, HAV et CMV).

Résultats

59 patients âgés de plus de 18 ans ont été inclus et randomisés dont 29 dans le groupe QUIXIL.

Critère principal de jugement (sécurité d'emploi) :
Les deux groupes de traitement ont été comparables en termes de nombre d'effets indésirables à 3 mois (n= 51) et à 6 mois (n= 41). Aucune séroconversion n'a été notée dans le bras traité par QUIXIL.

Critères secondaires :
- Les pertes sanguines moyennes post-opératoires ont été réduites dans le groupe QUIXIL d'environ 500 ml par rapport au groupe témoin : 383 $\pm$ 295 ml dans le groupe QUIXIL et 885$\pm$408 ml dans le groupe témoin, $p < 0,001$.
- Les pertes sanguines moyennes totales ont été réduites dans le groupe QUIXIL d'environ 670 ml par rapport au groupe témoin : 473 $\pm$ 297 ml dans le groupe QUIXIL et 1 147$\pm$516 ml dans le groupe témoin, $p < 0,001$.

9

- les besoins transfusionnels ont été moindres pour les patients du groupe QUIXIL : 6 patients (37%) du groupe QUIXIL ont reçu 8 unités contre 19 (79%) dans le groupe témoin qui ont reçu 35 unités de sang, p< 0,001.

- la diminution du taux d'hémoglobine a été moindre dans le groupe QUIXIL : - 3,3 +/- 1,2 g/dl pour le groupe QUIXIL et - 4,0 +/- 1,5 g/dl pour le groupe contrôle (p = 0,05), lorsque sont exclus de l'analyse les patients ayant reçu des culots globulaires.

- aucune différence n'a été notée concernant la survenue d'hématomes.

Note : Les conclusions de cette étude en termes d'efficacité doivent être prudentes, en raison de l'utilisation de critères de jugement nombreux et parce que l'étude a été construite en vue d'évaluer principalement la sécurité d'emploi (cf. les conclusions du résumé tabulé).

- Etude OFI TKR 004 US

Etude multicentrique comparative réalisée dans le cadre de la mise en place d'une prothèse totale de genou, qui devait initialement porter sur 92 patients et qui a dû être interrompue, suite à de nombreuses violations du protocole (difficultés d'appréciation des drainages, procédures chirurgicales différentes de celle prévue par le protocole).

Compte tenu des limites de l'étude, seuls seront présentés ci-après à titre informatif, les résultats observés pour le critère principal de jugement, pour 53 patients, dont 25 ont reçu QUIXIL.

Type d'étude : étude multicentrique comparative, randomisée en groupes parallèles, en simple aveugle.

Traitements
- Le groupe témoin a reçu un traitement hémostatique sans colle de fibrine : diathermie et ligature.
- La colle de fibrine (QUIXIl) a été appliquée sur le site opératoire, en couche mince, à une seule reprise, à raison d'une quantité totale de 10 ml de produit.

Critère de jugement principal : pertes sanguines post-opératoires.

L'évaluation a été réalisée durant l'intervention et chaque jour jusqu'à la sortie de l'hôpital.

Résultats

Les pertes sanguines post-chirurgicales par le drain ont été plus faibles dans le groupe QUIXIL (186 ± 133ml) que dans le groupe témoin (452±298 ml), p < 0,001. De même, les pertes totales liquidiennes ont été plus faibles dans le groupe QUIXIL (392 ml +/- 355) que dans le groupe témoin (614 ml +/- 336).

10

3.2 Effets indésirables

Les principaux résultats concernant les effets indésirables observés dans les études analysées sont présentés ci-après.

En chirurgie du foie :
Sur 95 patients, 4 ont eu un effet indésirable parmi lesquels :
- anémie ; hématémèse ; hématurie.
- moniliase

En chirurgie orthopédique :
Sur 121 patients, 6 ont eu plus d'un effet indésirable parmi lesquels :
- douleur thoracique ;
- œdème périphérique ;
- myalgies ;
- dyspnée ;
- éruption bulleuse (2).

Aucun des effets graves n'a été considéré comme lié à l'administration du produit.
Aucune anomalie hématologique n'a été observée.
Aucun patient n'a présenté d'anomalie de type immunologique.

3.3 Conclusion

En chirurgie hépatique (résection ou transplantation), QUIXIL a été évalué soit en comparaison à un protocole hémostatique sans colle de fibrine, soit par rapport à une autre colle de fibrine (dans l'étude **OFI LIV 003 B en comparaison à TISSUCOL KIT**). QUIXIL et TISSUCOL KIT semblent présenter un rapport efficacité/effets indésirables comparable, bien que la qualité de l'hémostase appréciée par les chirurgiens ait été meilleure sous QUIXIL. Néanmoins cette étude, qui est la seule présentée à avoir comparé deux colles de fibrine, a évalué un nombre limité de patients, ce qui contribue à limiter la portée clinique des résultats observés. De plus, l'absence de randomisation rend la comparaison des deux traitements délicate.

En comparaison aux protocoles hémostatiques sans colles de fibrine, QUIXIL a permis d'obtenir une hémostase plus rapide chez les patients ayant eu une résection hépatique (**étude Q LIV 008 US**) et de meilleure qualité (moins de saignements et d'écoulements).

En chirurgie orthopédique (prothèse de hanche ou de genou), QUIXIL a permis de limiter la baisse du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite et de réduire les pertes sanguines (de 200 à 500 ml selon les études) et les besoins transfusionnels. Néanmoins, les études cliniques, en comparaison à un traitement hémostatique sans colle de fibrine, ont porté sur un nombre limité de patients. Leur méthodologie n'est pas exempte de critiques. L'expérience du chirurgien et la technique opératoire, qui, de l'avis des experts jouent un rôle important dans la qualité de l'hémostase, ont rarement été pris en compte dans l'analyse des résultats. Le risque élevé de maladie thrombo-embolique veineuse post-opératoire en chirurgie orthopédique doit aussi

être pris en considération. Or, des échographies-dopplers systématiques après intervention n'ont été réalisées que dans une seule des études ; l'absence observée d'augmentation du risque thrombo-embolique mériterait d'être confirmée

QUIXIL apparait bien toléré. Toutefois, le nombre de patients inclus dans les études et permettant d'évaluer la survenue des effets indésirables est limité àce jour.
L'aprotinine d'origine bovine n'entrant pas dans sa composition, il n'y a pas de risque d'hypersensibilité àce produit, contrairement àce qui se passe avec les autres colles de fibrine.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les affections dans lesquelles s'inscrit l'indication de QUIXIL engagent le pronostic vital.
Cette spécialité est un médicament à visée curative.
Le rapport efficacité/effets indésirables des colles de fibrine est important
Cette spécialité est utilisée comme traitement d'appoint (cf. libelle AMM).

Les colles de fibrine pourraient avoir un intérêt en termes de santé publique, dans la mesure où elles peuvent contribuer à la réduction de la morbidité post-opératoire.

Le service médical rendu par QUIXIL est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

QUIXIL diffère des deux colles de fibrine déjà disponibles du fait du remplacement de l'aprotinine par un fibrinolytique de synthèse, l'acide tranéxamique.
Ainsi, il n'expose pas les patients au risque de réactions d'hypersensibilité pouvant survenir du fait de la présence de l'aprotinine bovine.
L'amélioration du service médical rendu par QUIXIL est de niveau IV (faible), en termes de meilleure tolérance attendue, par rapport aux deux autres colles de fibrine (BERIPLAST, TISSUCOL KIT).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'objectif thérapeutique des colles de fibrine est d'obtenir une cicatrisation plus rapide au cours des interventions chirurgicales, de limiter les pertes sanguines et le risque de complications post-opératoires, voire de réduire les besoins transfusionnels.

La qualité de l'hémostase est influencée en premier lieu par le choix de la technique chirurgicale et par la maîtrise du geste chirurgical.

Contrairement aux autres colles biologiques humaines (TISSUCOL KIT, BERIPLAST) qui sont indiquées au cours des interventions chirurgicales, la colle QUIXIL n'a d'indication que dans le cadre de certaines interventions chirurgicales :
- chirurgie hépatique telle que la résection et la transplantation hépatique ;
- chirurgie orthopédique telle que le remplacement total de hanche et de genou.

QUIXIL est contre-indiqué en cas de neurochirurgie et de toute chirurgie où un risque de passage de l'acide tranéxamique dans le liquide céphalo-rachidien est possible.

En chirurgie hépatique :

La vascularisation très importante du foie, l'absence de plan avasculaire et la consistance friable du parenchyme expliquent le risque hémorragique lors de la section du parenchyme au cours d'une hépatectomie ou d'une transplantation partielle. L'hémorragie au niveau de la tranche de section ne peut pas toujours être contrôlée par hémostase directe des vaisseaux. Cette hémorragie augmente le risque de transfusion et de complications postopératoires. L'hémostase de la tranche est obtenue par suture des vaisseaux qui ont été sectionnés mais ce procédé n'est pas toujours efficace en raison de la multiplicité de vaisseaux de très petite taille non repérables qui peuvent saigner, notamment en cas d'une hyperpression veineuse. Elle peut également être obtenue par application de compresses hémostatiques, par coagulations en utilisant de l'argon ou des procédés de radiofréquence, et enfin par l'application de colle biologique.

Dans le cadre de la chirurgie hépatique, l'utilisation des colles de fibrine vise donc à favoriser l'hémostase de la tranche hépatique. Les colles sont considérées comme un adjuvant améliorant l'hémostase.

L'utilisation des colles de fibrine se justifierait essentiellement lorsqu'un suintement persistant existe (avis d'expert). En revanche, les colles de fibrine sont sans intérêt pour interrompre une hémorragie importante.

En chirurgie orthopédique :

La chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur peut être associée à des saignements importants. On tente de limiter le recours aux transfusions sanguines hétérologues.

Selon les données de la littérature, il apparaît que les colles de fibrine sont surtout évaluées en chirurgie hépatique ou lors de néphrectomies, mais beaucoup moins en chirurgie orthopédique. En chirurgie de la hanche et du genou, le recours aux transfusions de sang est relativement rare et il s'agit le plus souvent de transfusions de sang homologue chez des patients en général âgés. Pour certains patients, des administrations d'érythropoïétine (EPO) sont proposées pour avoir un taux d'hémoglobine satisfaisant au moment de l'intervention, ce qui permet de ne pas transfuser ensuite. Actuellement, l'utilisation des colles de fibrine par les équipes chirurgicales en chirurgie orthopédique est rare. Selon les experts, le faible recours aux colles s'expliquerait notamment par la crainte du risque de réactions anaphylactiques liées à la présence d'aprotinine bovine contenue dans les colles jusqu'alors disponibles. L'intérêt de QUIXIL dans les interventions pour prothèse de hanche ou de genou est cependant suggéré par les résultats de l'étude américaine Q THR 009 US.

4.4. Population cible

La population cible de la colle de fibrine QUIXIL correspond au nombre d'interventions chirurgicales réalisées dans le cadre de la chirurgie du foie ou de la chirurgie orthopédique pour prothèse de hanche ou de genou.

En 2004, à partir des données de la base PMSI, on peut estimer qu'ont été réalisées en France :

- 11 833 actes de chirurgie du foie
- 133 304 actes de chirurgie pour prothèses de hanche

14

- 66 584 actes de chirurgie de prothèse de genou.

La proportion d'hépatectomie justifiant l'utilisation de colle biologique est estimée à moins de 5% (avis d'expert).

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

ANNEXE G : AVIS DE LA COMMISSION DE TRANSPARENCE DU 12 AVRIL 2006



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

12 avril 2006

QUIXIL, solutions pour colle

1 ml de solution BAC en flacon + 1 ml de solution Thrombine en flacon + dispositif d'administration (B/1) : CIP : 565 092-6)

2 ml de solution BAC en flacon + 2 ml de solution Thrombine en flacon + dispositif d'administration (B/1) : CIP : 565 093-2

5 ml de solution BAC en flacon + 5 ml de solution Thrombine en flacon + dispositif d'administration (B/1) : CIP : 565 094-9

Laboratoires ETHICON (exploitant)

(colle de fibrine)

Kit : emballage extérieur contenant 2 composants dans des flacons séparés, le BAC et lathrombine, et les accessoires :
- composant 1 (BAC : Biological Active Component) :protéines humaines coagulables contenant principalement du fibrinogène et de lafibronectine, et de l'acide tranéxamique
- composant 2 (thrombine) contenant de la thrombine humaine et du chlorure de calcium.

Liste I – Réserve hospitalière.

Date de l'AMM : 11 février 2004[1]
(procédure d'enregistrement européenne par reconnaissance mutuelle).

Agréées aux Collectivités (depuis le 22 juillet 2004).

Motif de la demande : modification des conditions d'inscription, suite à une modification duRCP portant notamment sur le libellé d'indication.

Le libellé d'indication de QUIXIL initial « indiqué comme traitement d'appoint pour améliorerl'hémostase et réduire les saignements per et post-opératoires, ainsi que les suintementsdiffus, au cours des interventions suivantes : chirurgie hépatique telle que la résectionhépatique et la transplantation hépatique ; chirurgie orthopédique telle que le remplacement total de hanche et de genou » (A.M.M du 11 février 2004) devient : « QUIXIL est

indiqué comme traitement **adjuvant en chirurgie** pour améliorer l'hémostase **quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes**. **L'efficacité a été démontrée en chirurgie hépatique et en chirurgie orthopédique** (Cf. paragraphe 5.1 du RCP)(Rectificatif A.M.M du 19 octobre 2005).

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

(colle de fibrine)

Kit : emballage extérieur contenant 2 composants dans des flacons séparés, le BAC et la thrombine, et les accessoires :
-composant 1 (BAC : Biological Active Component) :protéines humaines coagulables contenant principalement du fibrinogène et de lafibronectine, et de l'acide tranéxamique
-composant 2 (thrombine) contenant de la thrombine humaine et du chlorure de calcium.

1.2. Originalité

QUIXIL est une colle de fibrine dérivée du plasma et comprenant deux composants distincts, mélangés lors de l'application. Le premier composant est une solution concentrée de protéines plasmatiques coagulables contenant du fibrinogène, de la fibronectine et d'autres protéines plasmatiques en petite quantité (comme par exemple du Facteur XIII, Facteur de Willebrand…), le second composant est une solution de thrombine contenant du CaCl2.
Lorsque ces deux composants sont combinés, ils coagulent instantanément en reproduisant la phase finale de la cascade de la coagulation. L'acide tranéxamique inhibe la dégradation protéolytique de la fibrine.

Contrairement aux autres colles de fibrine (BERIPLAST et TISSUCOL KIT), QUIXIL ne contient pas d'aprotinine.

QUIXIL doit être conservé au congélateur (-18°C). A près décongélation, les flacons non ouverts de QUIXIL peuvent être conservés jusqu'à 30 jours entre 2°C et 8°C. Lorsque les composants (BAC et Thrombine) ont été prélevés dans le dispositif d'administration, ils doivent être utilisés immédiatement. Après reconstitution, les autres colles de fibrine sont stables durant 4h (TISSUCOL KIT) et jusqu'à 24h (BERIPLAST), quoique leur utilisation immédiate soit recommandée.

L'utilisation de QUIXIL est réservé aux chirurgiens expérimentés.

1.3. Indications

QUIXIL est indiqué comme traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes. **L'efficacité a été démontrée en chirurgie hépatique et en chirurgie orthopédique** (cf. Pharmacodynamie, RCP).

« … Des études cliniques démontrant l'hémostase et la fermeture tissulaire ont été réalisées en chirurgie hépatique (résection et transplantation hépatiques) et en chirurgie orthopédique (prothèse totale de hanche et prothèse totale de genou). De plus, une étude de Phase II a été réalisée en chirurgie vasculaire (endartérectomie carotidienne). »

1.4. Posologie

L'utilisation de Quixil est réservée aux chirurgiens expérimentés.
Mode d'administration : Pour application épilésionnelle.
La quantité à appliquer et la fréquence d'application doivent toujours être adaptées au besoin clinique sous-jacent du patient. Elle dépend de divers facteurs dont notamment le type d'intervention chirurgicale, l'étendue de la surface à traiter, le mode d'application et le nombre d'applications.

L'application du produit doit être individualisée par le chirurgien. Lors des essais cliniques, les dosages se sont habituellement situés entre 5 et 10 ml du produit reconstitué. Dans certaines indications (par exemple, les traumatismes hépatiques ou le traitement de larges surfaces brûlées) des quantités plus importantes peuvent être requises.

La quantité initiale de produit à appliquer sur un site anatomique choisi ou sur une surface cible doit être suffisante pour couvrir entièrement le site d'application. L'application peut être répétée si nécessaire.

QUIXIL doit être appliqué goutte à goutte ou vaporisé sur les tissus par petites quantités (0,1-0,2 ml) afin de favoriser la formation d'une couche fine homogène.

La dose maximale recommandée est de 20 ml du produit reconstitué chez les adultes, 10 ml chez les enfants et 5 ml chez les nourrissons.

En chirurgie orthopédique, il n'y a pas suffisamment de données pour recommander l'usage de QUIXIL chez des patients de moins de 18 ans.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2003)

B : Sang et Organes hématopoïétiques B02 : Antihémorragiques B02B : Vitamine K et autres hémostatiques B02BC : Hémostatiques locaux

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Ce sont les autres colles chirurgicales humaines (colles de fibrine) :

-TISSUCOL KIT, poudres, solution et solvant pour colle intralésionnelle
Indication : Traitement adjuvant destiné à favoriser l'hémostase locale lors d'une interventionchirurgicale.

-BERIPLAST, poudres et solvants pour colle
Indication : BERIPLAST est destiné à l'usage local en tant que traitement adjuvant dans toutes les disciplines chirurgicales, y compris sous endoscopie, pour :
l'adhésion et le collage tissulaires ;
le renforcement des sutures ;
l'hémostase.
Il peut également être utilisé pour l'hémostase, sous endoscopie, d'ulcères gastroduodénaux hémorragiques.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont :

-les gazes et compresses résorbables
-Divers hémostatiques généraux.
-TACHOSYL, éponge médicamenteuse
Indication : Traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase, quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes. L'efficacité n'a été démontrée qu'en chirurgie hépatique.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité de QUIXIL a été démontrée en chirurgie hépatique et en chirurgie orthopédique. Les études cliniques réalisées dans ce cadre d'utilisation ont déjà été présentées et leurs résultats commentés (cf. Avis Commission de transparence du 19 mai 2004).

Aucune donnée clinique n'a été présentée en dehors de ces situations chirurgicales.

3.2 Effets indésirables

« Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (telles que angioedème, sensation de brûlure et picotements sur le site d'application, bronchospasme, frissons, bouffées de chaleur, urticaire généralisé, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements, respiration sifflante) peuvent apparaître dans de rares cas chez des patients traités avec des colles chirurgicales ou des produits hémostatiques. Dans des cas isolés, ces réactions ont évolué vers une anaphylaxie sévère. De telles réactions peuvent être observées en particulier si la préparation est appliquée de manière répétée ou administrée chez des patients connus pour leur hypersensibilité aux constituants du produit.

Des anticorps contre les composants des colles chirurgicales/hémostatiques peuvent apparaître en de rares occasions.

Des complications thrombo-emboliques et CIVD peuvent se produire si la préparation est utilisée involontairement en intravasculaire. Il existe aussi un risque de réaction anaphylactique». Cf. RCP

3.3 Conclusion

L'efficacité de QUIXIL a été démontrée en chirurgie hépatique et en chirurgie orthopédique. Aucune donnée clinique nouvelle ne permet de modifier les conclusions déjà rendues.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les affections dans lesquelles s'inscrit l'indication de QUIXIL engagent le pronostic vital.
Cette spécialité est un médicament à visée curative.
L'efficacité a été démontrée en chirurgie hépatique et en chirurgie orthopédique. Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
QUIXIL est un traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes.

Les colles de fibrine pourraient avoir un intérêt en termes de santé publique, dans la mesure où elles peuvent contribuer à la réduction de la morbidité post-opératoire.

Le service médical rendu par QUIXIL est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Sans objet.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'objectif thérapeutique des colles de fibrine est d'obtenir une cicatrisation plus rapide au cours des interventions chirurgicales, de limiter les pertes sanguines et le risque de complications post-opératoires, voire de réduire les besoins transfusionnels.

La qualité de l'hémostase est influencée en premier lieu par le choix de la technique chirurgicale et par la maîtrise du geste chirurgical.

QUIXIL est indiqué comme traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes. L'efficacité de cette colle a été démontrée en chirurgie hépatique et en chirurgie orthopédique.

QUIXIL est contre-indiqué en cas de neurochirurgie et de toute chirurgie où un risque de passage de l'acide tranéxamique dans le liquide céphalo-rachidien est possible.

« En chirurgie hépatique :

La vascularisation très importante du foie, l'absence de plan avasculaire et la consistance friable du parenchyme expliquent le risque hémorragique lors de la section du parenchyme au cours d'une hépatectomie ou d'une transplantation partielle. L'hémorragie au niveau de la tranche de section ne peut pas toujours être contrôlée par hémostase directe des vaisseaux. Cette hémorragie augmente le risque de transfusion et de complications postopératoires. L'hémostase de la tranche est obtenue par suture des vaisseaux qui ont été sectionnés mais ce procédé n'est pas toujours efficace en raison de la multiplicité de vaisseaux de très petite taille non repérables qui peuvent saigner, notamment en cas d'une hyperpression veineuse. Elle peut également être obtenue par application de compresses hémostatiques, par coagulations en utilisant de l'argon ou des procédés de radiofréquence, et enfin par l'application de colle biologique. Dans le cadre de la chirurgie hépatique, l'utilisation des colles de fibrine vise donc à favoriser l'hémostase de la tranche hépatique. Les colles sont considérées comme un adjuvant améliorant l'hémostase.
L'utilisation des colles de fibrine se justifierait essentiellement lorsqu'un suintement persistant existe (avis d'expert). En revanche, les colles de fibrine sont sans intérêt pour interrompre une hémorragie importante.

En chirurgie orthopédique :

La chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur peut être associée à des saignements importants. On tente de limiter le recours aux transfusions sanguines hétérologues.

Selon les données de la littérature, il apparaît que les colles de fibrine sont surtout évaluées en chirurgie hépatique ou lors de néphrectomies, mais beaucoup moins en chirurgie orthopédique. En chirurgie de la hanche et du genou, le recours aux transfusions de sang est relativement rare et il s'agit le plus souvent de transfusions de sang homologue chez des patients en général âgés. Pour certains patients, des administrations d'érythropoïétine (EPO) sont proposées pour avoir un taux d'hémoglobine satisfaisant au moment de l'intervention, ce qui permet de ne pas transfuser ensuite. Actuellement, l'utilisation des colles de fibrine par les équipes chirurgicales en chirurgie orthopédique est rare. Selon les experts, le faible recours aux colles s'expliquerait

notamment par la crainte du risque de réactions anaphylactiques liées à la présence d'aprotinine bovine contenue dans les colles jusqu'alors disponibles. L'intérêt de QUIXIL dans les interventions pour pose d'une prothèse de hanche ou de genou est cependant suggéré par les résultats de l'étude américaine Q THR 009 US » (Cf. Avis Commission du 19 mai 2004).

La Commission ne peut apprécier l'intérêt et la place de QUIXIL dans d'autres situations chirurgicales.

4.4. Population cible

La population cible de la colle de fibrine QUIXIL correspond au nombre d'interventions chirurgicales réalisées dans le cadre de la chirurgie du foie ou de la chirurgie orthopédique pour prothèse de hanche ou de genou.

En 2004, à partir des données de la base PMSI, on peut estimer qu'ont été réalisées en France:
-11 833 actes de chirurgie du foie
-133 304 actes de chirurgie pour prothèses de hanche -66 584 actes de chirurgie de prothèse de genou.

La proportion d'hépatectomie justifiant l'utilisation de colle biologique est estimée à moins de 5% (avis d'expert).

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics comme traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes. L'efficacité a été démontrée en chirurgie hépatique et en chirurgie orthopédique.

ANNEXE H : CERTIFICAT MARQUAGE CE DU DISPOSITIF D'APPLICATION



EC Declaration of Conformity

We, Omrix biopharmaceuticals Ltd., located in Ramat Gan, Israel, (M.D.A. Blood Bank, Tel Hashomer 52621, P.O. Box 888, Kiryat Ono 55000), are responsible for the manufacture of the medical device (see details below) for use with our product Quixil® Fibrin Sealant (Human).

We declare that our products conform and meet the essential requirements set out in Annex I of the Medical Device Directive 93/42/EEC. The evaluation was performed according to the enclosed List of Applicable Standards.

We have hereby appointed mdc medical device certification GmbH., Germany to act as our notified body to audit us in accordance with Annex V.

Product	Model	Class
Mixjet kit for dripping and/or spraying	2 & 5 ml*	IIa Sterile
Conforming to Production Standards: ISO 13485 : 2003		

*2 ml is intended for application of 1 ml and 2 ml biological products.
The product is classified in Class IIa according to Rule 2 in Annex IX of the MDD.

Within these requirements we have prepared the required technical documentation and put into place corrective action and vigilance procedures.

Omrix biopharmaceuticals S.A., (Chaussee de Waterloo 200, 1640 Rhode St Genese, Brussels, Belgium, Tel: 32-2-359 91 23, Fax: 32-2-359 91 49, contact person Isy Franckart) will act as our Authorized Representative in the European Community.

Signed: [signature]
(Karin Baer, Director, Quality Assurance)

Date: 10/4/2006

Omrix biopharmaceuticals (Israel) Ltd.

Plasma Fractionation Institute, M.D.A Blood Bank, Tel Hashomer, P.O.B 888, Kiryat-Ono 55000, Israel, Tel: 972-3-5316531, Fax: 972-3-5352265
Science Park Bldg 14, Kiryat Weizmann, P.O.B 619 Rechovot 76106, Israel, Tel: 972-8-9301400, Fax: 972-8-9301219
Email: info@omrix.co.il • Internet: www.omrix.com



118

EC Certificate

mdc medical device certification GmbH
Notified Body 0483
herewith certifies that

Omrix Biopharmaceuticals Ltd.
M.D.A. Blood Bank
Tel Hashomer, P.O. Box 888
Kiryat-Ono, 55000
Israel

for the scope

QUIXIL Application Device

has introduced and applies a

Quality System

for the manufacture of the products concerned and carries out a final inspection as specified in Annex V, Section 3.

The mdc audit has proven, that this quality system meets all requirements according to

Annex V – Section 3
of the Council Directive 93/42/EEC

of 14 June 1993 concerning medical devices.

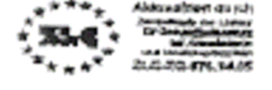
The surveillance will be held as specified in Annex V, Section 4.

This certificate is valid until:	2010-04-28
Certificate registration no:	5038.03.01/0
Stuttgart	2005-04-28

Head of
Certification Body



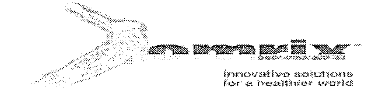
mdc medical device certification GmbH
Kriegerstraße 6
D-70191 Stuttgart, Germany
Phone: +49-(0)711-253597-0
Fax: +49-(0)711-253597-10





TOTAL P.02

ANNEXE I : CERTIFICAT MARQUAGE CE DU REGULATEUR DE PRESSION



EC Declaration of Conformity

We, **Omrix biopharmaceuticals Ltd.,** located in Tel Hashomer – Kiryat Ono, **Israel**, manufacturers of **Pressure regulator**, as detailed hereunder, that are placed in the European market, declare that our products conform and meet the Essential Requirements set out in the Medical Device Directive 93/42EEC. We have appointed MDC Medical Device Certification to act as our notified body and to audit us in accordance with Annex V& VII.

Product: **Pressure regulator**

Conforming to Production Standards: **ISO13485:2003**

Within those requirements we prepared the required technical documentation, put into place corrective action and vigilance procedures. And have appointed OMRIX biopharmaceuticals S.A. 200 Chaussée de Waterloo 1640 Rhode-St-Genèse, from Belgium, to act as our Authorized Representative in the European Community.

Name: Karin Baer   Position: Q.A. Director

Date: 23 | 3 | 2006   Signature: [signature]



EC Certificate

mdc medical device certification GmbH
Notified Body 0483
herewith certifies that

Omrix biopharmaceuticals Ltd.
M.D.A. Blood Bank
Tel Hashomer, P.O. Box 888
Kiryat-Ono, 55000
Israel

for the scope

Pressure Regulator for use with the QUIXIL Application Device

has introduced and applies a

Quality System

for the manufacture of the products concerned and carries out a final inspection as specified in Annex V, Section 3.

The mdc audit has proven, that this quality system meets all requirements according to

Annex V – Section 3
of the Council Directive 93/42/EEC

of 14 June 1993 concerning medical devices.

The surveillance will be held as specified in Annex V, Section 4.

This certificate is valid until:	2010-04-28
Certificate registration no:	5039.(4.01/0
Stuttgart	2006-08-02

Head of
Certification Body



ANNEXE J : CERTIFICAT DU SYSTEME D'ASSURANCE QUALITE



C E R T I F I C A T E

DQS GmbH

Deutsche Gesellschaft zur Zertifizierung von Managementsystemen

hereby certifies that the company

Omrix biopharmaceuticals Ltd.

MDA blood bank
Sheba Hospital
Ramat Gan
POB 888, Kiryat Ono 55000
Israel

for the scope

Manufacturing of Quixil Application Device for the application of biological products onto tissues

has implemented and maintains a

Quality Management System.

An audit, documented in a report, has verified that this quality management system fulfills the requirements of the following standards:

ISO 13485 : 2003
Quality systems Medical Devices

This certificate is valid until	2009-01-24
Certificate Registration No.	330971 MP23CMDR
Frankfurt am Main	2006-01-25, revised 2006-03-23

Ass. iur. M. Drechsel — Dipl.-Ing. S. Heinloth

MANAGING DIRECTORS

D-60433 Frankfurt am Main, August-Schanz-Straße 21

DQS is a CMDCAS (Canadian Medical Devices Conformity Assessment System) recognized registrar

